

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt: 90400923.0

⑤① Int. Cl.⁵: **C07D 307/85, C07D 317/46,**
C07D 333/70, C07D 311/66,
C07C 311/19, A61K 31/19,
A61K 31/215, A61K 31/335,
A61K 31/38

⑳ Date de dépôt: 04.04.90

③① Priorité: 05.04.89 FR 8904470

④③ Date de publication de la demande:
10.10.90 Bulletin 90/41

⑥④ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur: **PIERRE FABRE MEDICAMENT**
125, Rue de la Faisanderie
F-75116 Paris(FR)

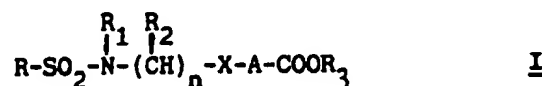
⑦② Inventeur: **Bigg, Dennis**

122 avenue de Lavour
F-81100 Castres(FR)
Inventeur: **Duflos, Alain**
12, rue Mathieu Estadieu
F-81100 Castres(FR)
Inventeur: **Rieu, Jean-Pierre**
La Vixière Haute
Avenue du Sidobre, F-81100 Castres(FR)

⑦④ Mandataire: **Ahner, Francis et al**
CABINET REGIMBEAU, 26, avenue Kléber
F-75116 Paris(FR)

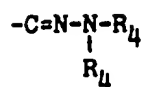
⑤④ **Nouveaux sulfonamides dérivés d'acides benzocycliques ou benzohétérocycliques, leur préparation et leur application en thérapeutique.**

⑤⑦ L'invention concerne de nouveaux sulfonamides dérivés d'acides benzocycliques ou benzohétérocycliques et leurs dérivés de formule générale I



dans laquelle :

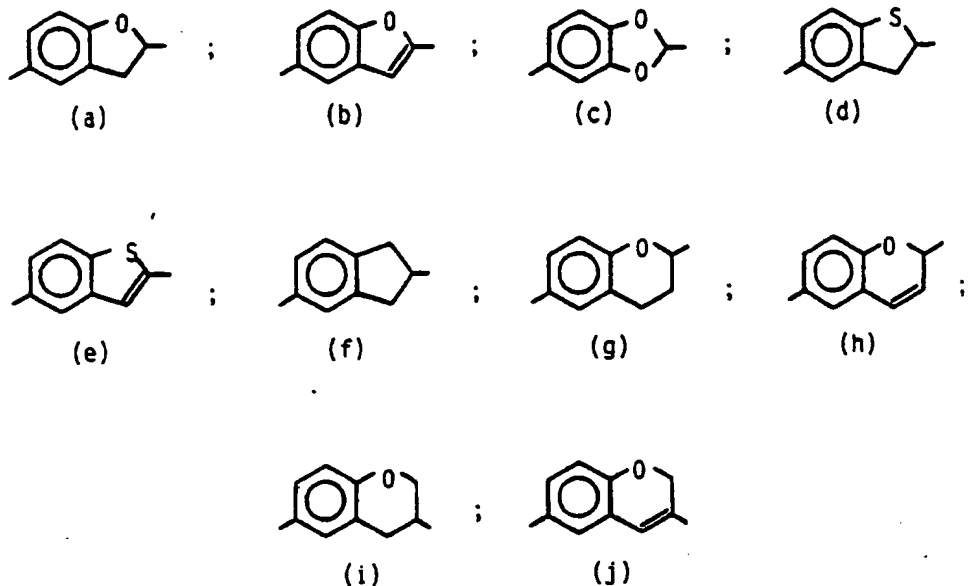
R - représente un radical alcoyle léger de 1 à 9 C linéaire ou ramifié ;
un radical phényle substitué ou non par un ou plusieurs groupes : alcoyle léger ramifié ou non de 1 à 4 C, halogéno, alcoyloxy, nitro, amino, dialkylamino, CF₃ ;
un naphthalène substitué ou non ;
un radical thiophényle ;
R₁ - représente un hydrogène ou un alcoyle inférieur ramifié ou non, un benzyle ;
R₂ - représente un hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ramifié ou non, un groupement phényle substitué ou non, un groupement arylalcoyle ;
R₃ - représente un hydrogène ou un alcoyle inférieur, ramifié ou non (1 à 6 C) ;
-X - représentent un radical fonctionnel divalent choisi parmi les suivants : -CH₂- ; -CH-OR₄ ; -C=O ; -C=N-OR₄ ; et



avec $R_4 = H$ ou Me,

avec -X- différent -CH₂- quand -A- représente des radicaux divalents a, b, d, et e ci-dessous.

- A - représente un radical bivalent benzocyclique ou benzohétérocyclique choisi parmi les suivants de (a) à (j) :



- n peut prendre les valeurs de 1 à 4 inclus

ainsi que les sels organiques ou minéraux ($R_3 = H$) thérapeutiquement acceptables, les isomères ou diastéréoisomères purs ou leur mélange et toutes les compositions pharmaceutiques de formule I avec d'autres principes actifs.

L'invention concerne l'application de I comme médicament et les procédés de préparation.

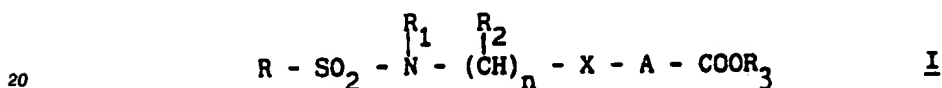
Nouveaux sulfonamides dérivés d'acides benzocycliques ou benzohétérocycliques, leur préparation et leur application en thérapeutique .

La présente invention réalisée au Centre de Recherche PIERRE FABRE a pour objet de nouveaux sulfonamides, leur préparation et leur utilisation en tant que médicament.

Les antiagrégants plaquettaires - dont l'activité essentielle est de lutter contre la thrombose - sont de plus en plus utilisés soit à titre préventif, soit comme adjuvants thérapeutiques dans cette indication ainsi que dans l'angor, l'infarctus du myocarde, l'athérome et l'ischémie cardiaque. Le thromboxane A₂ (TxA₂) est le médiateur le plus souvent impliqué dans l'agrégation plaquettaire, c'est l'agent proagrégant le plus puissant qui se forme au cours d'une voie de métabolisation de l'acide arachidonique au niveau des plaquettes (F. Numano, Atherosclerosis and antiplatelet therapy, Drugs of Today, 21, 41, 1985). Lors des désordres physiologiques, l'action du TxA₂ peut être stoppée au cours des divers stades de sa formation et, en particulier, en inhibant soit sa synthèse, soit son action, en bloquant les récepteurs du TxA₂ provoquant l'agrégation.

La recherche de molécules antagonisant les récepteurs du TxA₂ est une approche récente et prometteuse pour lutter contre ses méfaits. (Antithrombotic Agents, M. KUCHAR et V. REJMOLEC. Drug of the Future 11, 689, 1986) ; Comparison of the action of TxA₂ receptor antagonists, A.M. LEFER, Drugs of Today 21, 283, 1985).

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale I :



dans laquelle :

R - représente un radical alcoyle léger, ramifié ou non, renfermant de 1 à 9 C et, à titre d'exemple non limitatif Me, Et, Pr, Bu, iBu... ;

un radical phényle substitué ou non par un ou plusieurs groupes : alcoyle inférieur (1 à 4 C) ou halogène ou alcoyloxy, trifluorométhyle, nitro, amino, dialkylamino léger (1 à 4 C), et, à titre d'exemple non limitatif : Me, Et, i-Pr, F, Cl, Br, MeO, EtO, NO₂, NH₂, NMe₂, CF₃ ;

un radical naphthyle substitué ou non comme ci-dessus ; ou
un radical thiophényle.

R₁ - représente un hydrogène ou un alcoyle inférieur en C₁₋₄ linéaire ou ramifié, un benzyle, et, à titre d'exemple non limitatif : Me, Et, i-Pr.

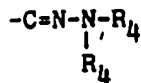
R₂ - représente un hydrogène, un groupe alcoyle inférieur de 1 à 6 C ramifié ou non et, à titre d'exemple non limitatif : Me, Et, i-Pr, i-Bu ;

un groupement phényle substitué ou non par un chlore, ou un méthoxyle ;

un groupement arylalcoyle renfermant de 7 à 9 atomes de carbone.

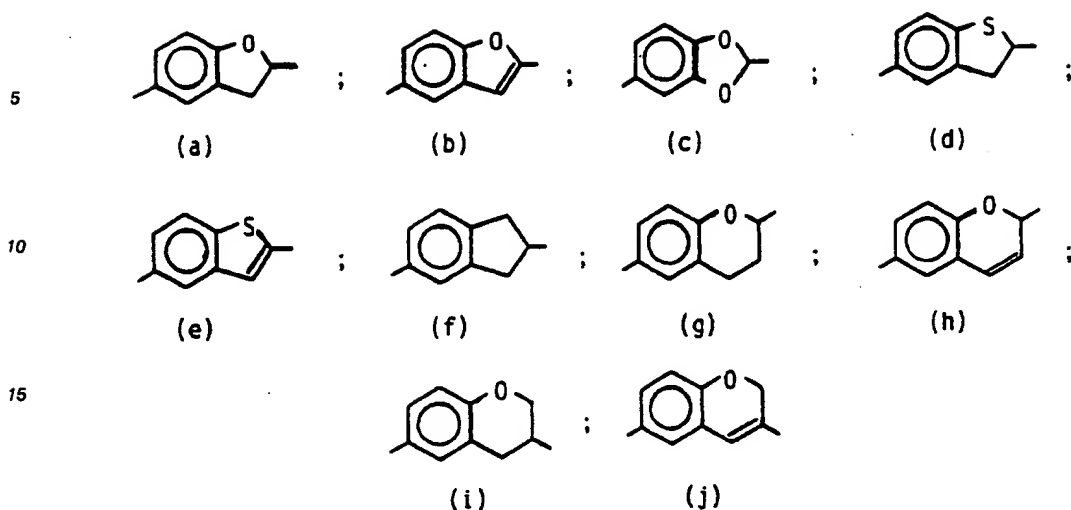
R₃ - représente un hydrogène ou un alcoyle inférieur, ramifié ou non (1 à 6 C) et, à titre d'exemple non limitatif : Me, Et, i-Pr, i-Bu.

X - représente un radical fonctionnel divalent choisi parmi les suivants : -CH₂- ; -CH-OR₄ ; -C=O ; -C=N-OR₄ ; et



avec R₄ = H ou Me.

A - représente un radical bivalent benzocarbocyclique ou benzohétérocyclique choisi parmi les suivants de (a) à (j)



$n = 1 \text{ à } 4 \text{ inclus.}$

25 La présente invention inclue aussi les sels minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables des composés de formule générale I avec $R_3 = H$ et, à titre d'exemple non limitatif, les sels de sodium, de calcium, de zinc, d'hydroxy-2-éthylammonium, de bis(hydroxy-2 éthyl) ammonium, de tris(hydroxy-2 éthyl)-ammonium, ainsi que leurs hydrates éventuels et les hydrates des acides précurseurs. Quand les

30 composés de formule générale I renferment au moins un carbone asymétrique, la présente invention concerne aussi bien les mélanges racémiques que les différents énantiomères ou diastérisomères ou leurs mélanges.

La présente invention concerne également l'utilisation des composés de formule générale I à titre de médicament et les compositions pharmaceutiques renfermant ce médicament. Les compositions pharma-

35 ceutiques selon la présente invention peuvent utiliser un ou plusieurs composés de formule I éventuellement en association avec un ou plusieurs autres principes actifs.

Enfin les procédés de synthèse des composés de formule générale I font aussi partie de la présente invention.

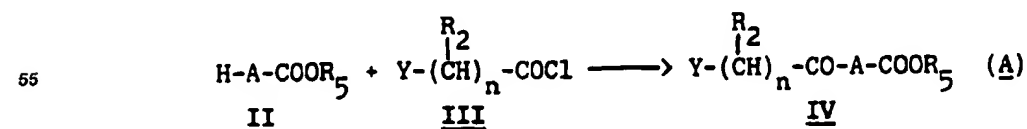
40 SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE STRUCTURE GÉNÉRALE I

La matière première de base pour toutes les synthèses est l'ester de l'acide en position 2 ou 3 du dérivé de l'indane ou du benzo hétérocycle envisagé (**composé II**) où **A** a la même signification que dans I, à l'exclusion des radicaux b, e, h, j, et où R_5 a la même valeur que R_3 défini dans I, à l'exclusion de l'hydrogène.

45

Dans un premier temps, le **composé II** est soumis à une réaction de Friedel-Crafts à l'aide d'un chlorure d'acide convenablement substitué de formule générale III où n et R_2 ont la même signification que dans la formule I et où Y représente un halogène (brome ou chlore) ou un alcoxy carbonylamino de formule $R_8\text{OCONR}_1-$ (où R_8 représente un alcoyl linéaire léger ou un benzyle) pour donner le dérivé acylé IV

50 correspondant (méthode A).



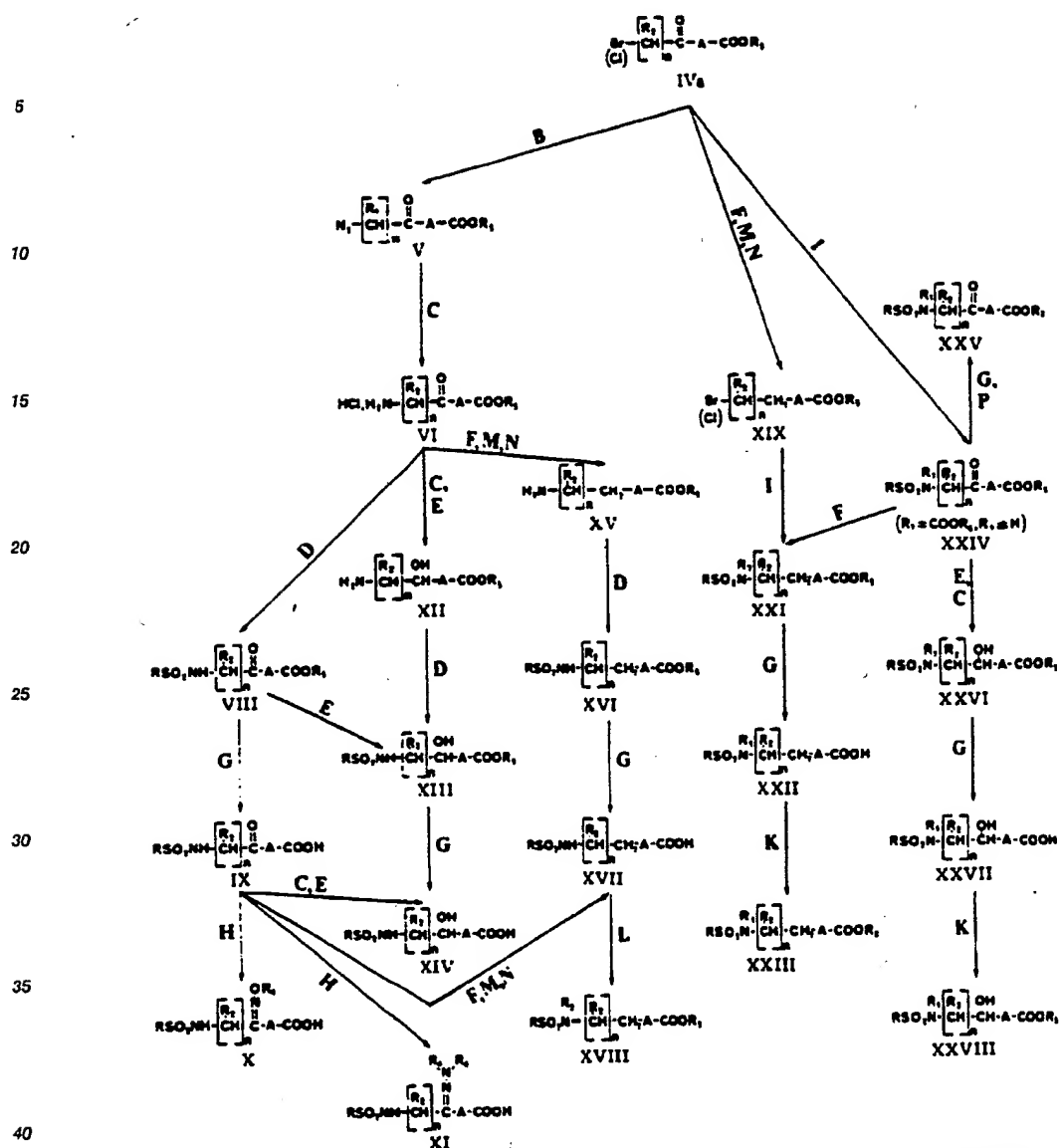
Dans un deuxième temps, le composé IV est mis en réaction selon le schéma de synthèse I dans le cas où Y est un halogène (chlore ou brome) ou selon le schéma de synthèse II dans le cas où Y représente un alcoxy carbonylamino pour donner les composés de formule générale I, objets de la présente invention. Dans ces schémas, les radicaux ont la même signification que dans I et les nouveaux groupements sont définis dans le schéma de synthèse.

1) Cas où Y représente dans IV un halogène (brome, chlore) (schéma 1)

La condensation de IVa avec l'azoture de sodium dans un mélange hydroalcoolique fournit le composé V (méthode B), celui-ci est réduit par l'hydrogène en présence de catalyseur en milieu acido alcoolique pour donner l'aminocétone estérifiée et salifiée VI (chlorhydrate par exemple) (méthode C). La condensation du dérivé précédent VI avec un halogénure de sulfonyle convenablement substitué de formule générale VII

R-SO₂Z VII

où R a la même signification que dans I et Z représente un chlore ou un brome ou un fluor est réalisée en utilisant une base organique (la pyridine par exemple) pour donner l'ester VIII de I avec R₁ = H (méthode D). Cet ester peut être saponifié dans un mélange dioxanne ou alcool- soude pour donner le sulfamido céto acide IX de formule générale I avec R₁ et R₃ = H (méthode G).



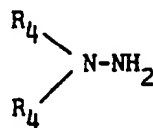
SCHEMA DE SYNTHESE: I

45

Ce céto acide IX réagit avec les hydroxylamines substituées ou non de formule : R_4ONH_2

pour donner à chaud dans la pyridine les oximes correspondants X (méthode H₁). La condensation avec une hydrazine substituée ou non de formule :

50



55

dans un acide organique à chaud conduit à l'hydrazone correspondante XI (méthode H₂). Si l'hydrogénation

du composé V est plus poussée, elle peut conduire à l' amino alcool XII via l'intermédiaire VI (méthode C). Cet amino alcool peut aussi être préparé à partir du composé cétonique par réduction au borohydrure (Na ou K) en milieu alcoolique (méthode E). Il est préférable d'utiliser le même alcool que celui de la fonction ester car s'il est différent, on obtient le composé XII transestérifié.

- 5 L'hydroxy sulfamido ester XIII peut être obtenu soit à partir du dérivé cétonique IX selon la méthode E, soit par condensation de l'halogénure de sulfonyle de formule VII sur le composé aminé XII précédent (méthode D). La saponification de ce composé réalisée selon la méthode G donne l'acide hydroxy sulfamide XIV. L'action du triéthylsilane en milieu acide trifluoroacétique sur l'aminocétoester VI permet de réduire sélectivement le carbonyle en méthylène pour donner l' aminoester XV (méthode F). Ce composé se forme
- 10 aussi selon la méthode C en milieu acide fort (méthode M). La condensation de XV avec le chlorure de sulfonyle correspondant (méthode D) donne le sulfamidoester XVI qui est saponifié selon la même méthode G pour donner le composé acide saturé correspondant XVII. Celui-ci peut aussi être obtenu à partir du dérivé cétonique correspondant IX, soit par réduction au triéthylsilane (méthode F), soit par hydrogénation catalytique en milieu acide fort (méthode M), soit par réduction selon la méthode de Clemmensen en milieu
- 15 hydrogène naissant (zinc-acide chlorhydrique concentré) dans le toluène (méthode N). La dialcoylation de XVII en présence d'halogénures (bromure, iodure) R_1I ou du sulfate correspondant $(R_3)_2SO_4$ conduit, après disodation, au composé estérifié et N-alcoylé avec $R_1 = R_3$ de formule XVIII (méthode L).

Selon le schéma I, le carbonyle de l'intermédiaire IVa peut être réduit en méthylène pour donner l'halogénoester XIX soit à l'aide du couple Et_3SiH/CF_3COOH (méthode F), soit par hydrogénation catalytique en milieu acide fort (méthode M), soit par réduction selon Clemmensen en milieu Zn-HCl concentré en

20 présence de toluène à chaud (méthode N).

Ce bromoester XIX se condense facilement à chaud dans le DMF avec le sel de sodium des sulfonamides secondaires de formule générale XX

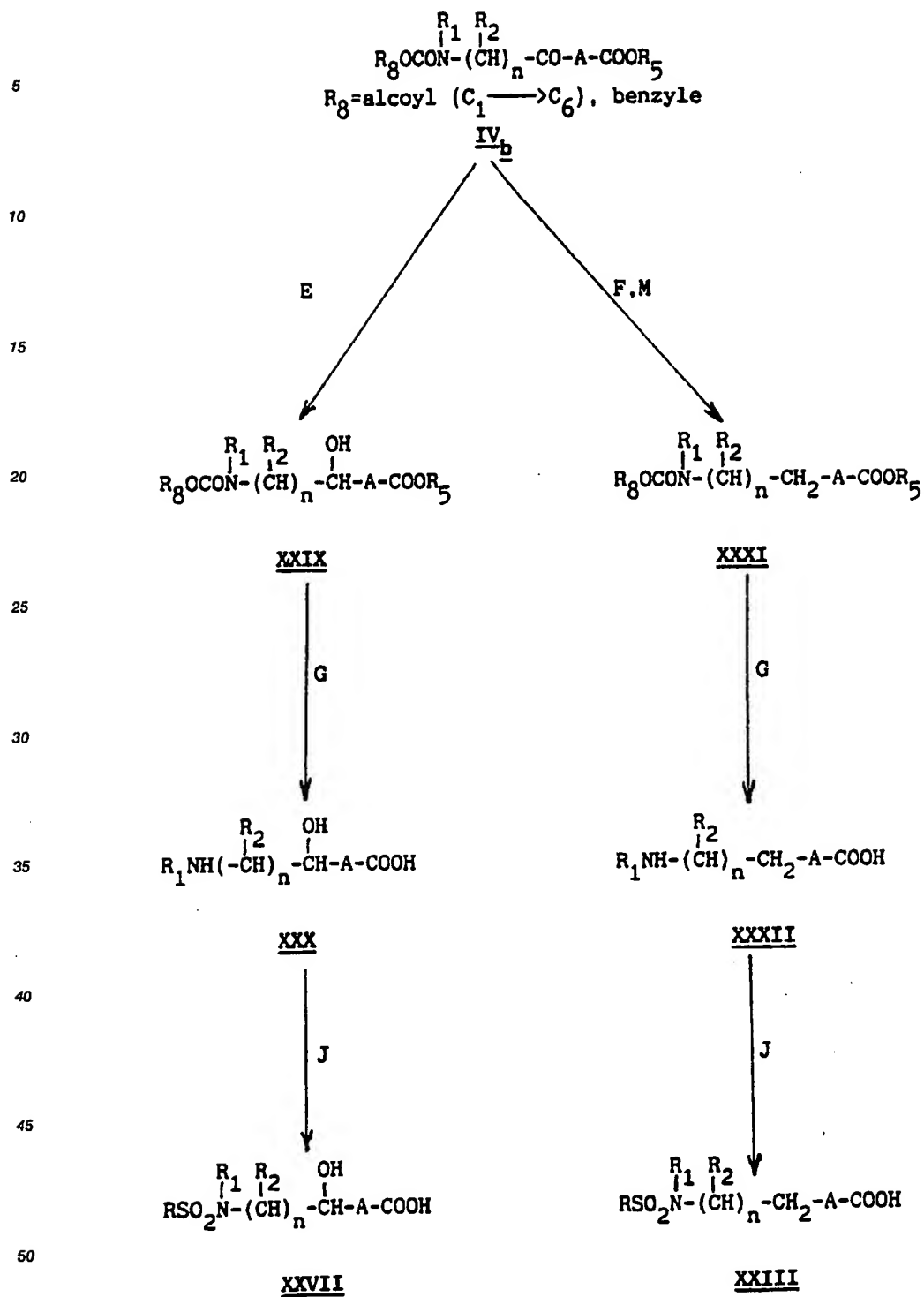


- 25 dans laquelle $R_7 = R_1$ (sauf H), ou $COOR_6$ avec R_6 = alcoyle ramifié ou non ou benzyle pour donner le sulfamide totalement substitué sur l'azote XXI (méthode I). La saponification selon la méthode G conduit à l'acide correspondant XXII. Celui-ci peut être estérifié à chaud en milieu alcoolique (R_3OH) en présence d'acide fort (H_2SO_4 concentré) (méthode K) pour donner l'ester correspondant XXIII.

- L'intermédiaire de départ IV peut aussi être directement condensé sur le sel de sodium du composé de
- 30 formule générale XX pour donner le sulfonamide correspondant (méthode I), de formule XXIV. Celui-ci peut être saponifié dans les conditions opératoires G pour donner le céto, sulfonamido acide correspondant XXV. Dans le cas où R_7 représente un radical tertibutoxycarbonyl, la réaction est précédée par le clivage du groupement en milieu chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle (méthode P) pour donner l'ester XXV avec $R_1 = H$ qui est ensuite saponifié en acide $R_3 = H$ selon la méthode G. La fonction céto du composé XXIV
- 35 peut aussi être réduite totalement ou partiellement comme pour le composé IX. La réduction partielle de XXIV fournit l'hydroxy sulfamido ester XXVI (méthodes C et E) ; ce dérivé est ensuite saponifié pour donner l'acide dérivé XXVII (méthode G) qui peut être estérifié en composé XXVIII dans l'alcool à chaud en milieu sulfurique (méthode K). La réduction totale du carbonyle de XXIV en CH_2 (composé XXI) est réalisée selon une des trois méthodes F, M et N précédemment décrites. Le sulfamido ester est aisément saponifié selon
- 40 le procédé G en acide correspondant XXII.

2) Cas où Y représente dans IV un alcoxy ou benzyloxycarbonyl (schéma de synthèse II)

- 45 Le carbamate cétoester de formule générale IVb où R_8 représente un alcoyle linéaire léger (C_1 à C_8) peut aussi être réduit partiellement en dérivé hydroxylé ou totalement en CH_2 . La réduction partielle de IVb en composé XXIX est réalisée dans un solvant alcoolique en présence de borohydrure (méthode E). La déprotection en aminohydroxy acide XXX selon la méthode G doit être réalisée en milieu basique plus concentré et à chaud. L'aminohydroxy acide XXX, ou son sel de sodium brut, est ensuite condensé avec un
- 50 halogénure de sulfonyle de formule générale VII en milieu aqueux basique par exemple dans la soude à un pH compris entre 9 et 11 pour donner, après acidification, l'acide XXVII.

Schéma de synthèse II

Parallèlement, la réduction du carbonyle de IV_b en CH_2 peut être réalisée selon les méthodes F, M pour donner le composé XXXI déprotégé dans les mêmes conditions que XXX en amino acide correspondant XXXII. Cet amino acide, ou son sel de sodium à l'état brut est condensé avec l'halogénure de sulfonyle VII selon la méthode K pour fournir le composé XXII.

3) Les dérivés renfermant un hétérocycle -A- Insaturé sont préparés à partir des esters saturés de formule générale XXI ou XXIV par bromation substituant à l'aide de N-bromosuccinimide et débromhydratation simultanée à chaud dans un solvant chloré comme le CCl_4 par exemple pour donner l'ester correspondant XXXIII (méthode R) puis saponification selon la méthode G pour conduire à l'acide XXXIV en série furannique par exemple

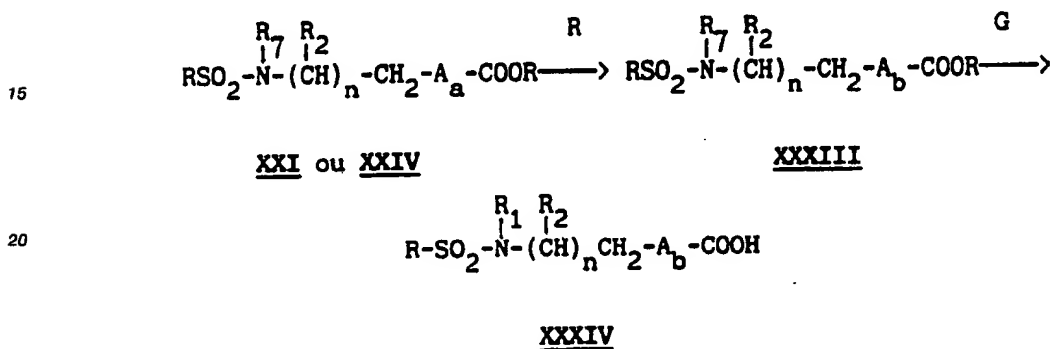


Schéma de synthèse III

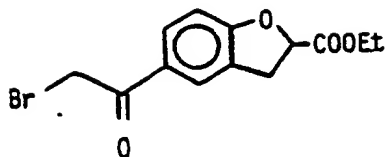
4) Les sels organiques ou minéraux des composés de formule générale I où $R_3 = H$ sont préparés par réaction stœchiométrique entre le composé I ($R_3 = H$) et une base organique ou minérale (sous forme hydroxylée ou d'alcoolate) dans un solvant alcoolique ou un mélange alcool-eau ou dans l'acétone. Le sel est récupéré par filtration (si insoluble) ou par évaporation du solvant à siccité et recristallisation éventuelle.

Exemple 1

Préparation de l'acide (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxyllique-2 (composé 1)

1a) Bromacétyl-5, dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle IV ($Y = Br$, $R_2 = H$, $A = a$, $R_5 = Et$, $n = 1$) (1a) (méthode A)

Une solution de 42,5 g (0,22 mole) de dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle et 58,1 g (0,288 mole) de bromure de bromacétyle dans 500 ml de chlorure de méthylène est refroidie à $0^\circ C$ puis traitée en 15 minutes avec 73,3 g (0,55 mole) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange est agité une heure de plus à $0^\circ C$ puis on laisse revenir lentement à $20^\circ C$ en 3 heures. Le mélange est hydrolysé à $0^\circ C$ avec de l'acide chlorhydrique concentré de la manière habituelle puis extrait au chlorure de méthylène, lavé à l'eau, au bicarbonate de sodium dilué, séché et évaporé à siccité (80 g). Le résidu est recristallisé de 250 ml d'alcool isopropylique bouillant en amorçant sous agitation. A froid, on récupère 56 g (Rdt = 81 %) d'intermédiaire de formule 1a

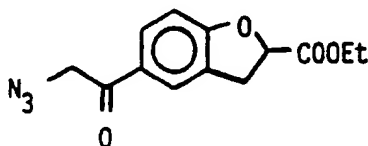


10 **Composé 1a**

- formule brute : $C_{13}H_{13}BrO_4$
- masse moléculaire : 313,152
- cristaux blanc cassé
- point de fusion : $70^{\circ}C$
- 15 - IR (KBr) : \sqrt{CO} 1675, \sqrt{COOEt} 1750 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : 1.32, t, 3H, CH_3 ; 3.40, q, 1H, $ArCH_2C(O)COOEt$; 3.62, q, 1H, $ArCH_2C(O)COOEt$; 4.28, q, 2H, $COOCH_2Me$; 4.38, s, 2H, $BrCH_2CO$; 5.29, q, 1H, $OCHCOOEt$; 6.94, d, 1H, Ar ortho OCH_2 ; 7.84 à 7.88, m, 2H, Ar ortho CO.

20 **1b) Azidoacétyl-5, dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle V** ($R_2 = H$, $n = 1$, $A = a$, $R_5 = Et$) (**1b**) (méthode B)

Un mélange de 10 g (32 mmoles) de bromoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle (**1a**) dans 130 ml d'éthanol se refroidit sur bain de glace puis traité par une solution de 2,3 g (35 mmoles) d'azoture de sodium dans 6 ml d'eau ajoutée goutte à goutte en 10 mn. Le bain de glace est retiré puis la solution est agitée pendant 5 h à $25^{\circ}C$. Le dérivé attendu précipite. Après abandon pendant 16 h au réfrigérateur, on récupère de la manière habituelle les cristaux de composé de formule **1b**.

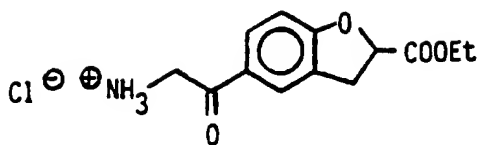


35 **Composé 1b**

- 40 - formule brute : $C_{13}H_{13}N_3O_4$
- masse moléculaire : 275,284
- cristaux blancs
- point de fusion : $85^{\circ}C$
- IR (KBr) : \sqrt{CO} 1683, \sqrt{COOEt} 1738, $\sqrt{CN_3}$ 2125 cm^{-1} .
- 45 - RMN ($CDCl_3$) δ : 4.49, s, 2H, N_3CH_2CO .

1 C) Chlorhydrate d'aminoacétyl-5, dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle VI ($R_2 = H$, $n = 1$, $A = a$, $R_5 = Et$) (**1c**) (méthode C).

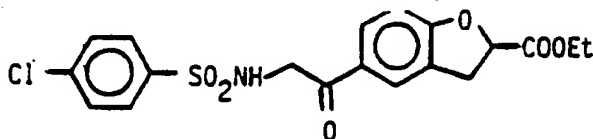
50 Une solution de 9,2 g (33,4 mmoles) d'azidoacétyl-5, dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle dans 500 ml de méthanol et 30 ml d'acide chlorhydrique N est hydrogénée de la manière habituelle en présence de 1,5 g de palladium sur charbon à 10 % sous courant d'hydrogène pendant 2 h 30. Après purge à l'azote, le catalyseur est éliminé par filtration, le filtrat est évaporé à siccité, le résidu est repris dans 100 ml d'alcool isopropylique et agité une nuit à $25^{\circ}C$. Les cristaux sont constitués par le composé de formule **1c** et sont récupérés de la manière habituelle ($m = 6 g$ -Rdt = 63 %).

**Composé 1c**

- formule brute : $C_{13}H_{16}ClNO_4$
- masse moléculaire : 285,727
- cristaux blancs
- point de fusion : $152^{\circ}C$
- IR (KBr) : \sqrt{NH} 3000, \sqrt{COOEt} 1740, \sqrt{CO} 1680 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : 4.5 à 4.7, m, 2H, NCH_2CO .

1d (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5, dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle **VIII** ((R = p- ClC_6H_4 -, $R_2 = H$, n = 1, A = a, $R_3 = Et$; (et pour $R_1 = H$ et X = CO) **(1d)** (méthode **D**).

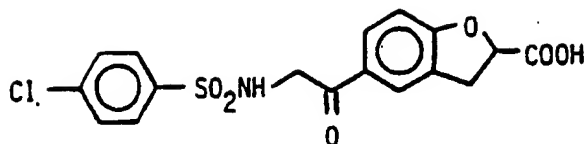
Une suspension de 5,8 g (20,2 mmoles) de chlorhydrate d'aminoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle **(1c)** dans 65 ml de pyridine refroidie à $-5^{\circ}C$ est traitée avec 5,5 g (26,1 mmoles) de chlorure de parachlorobenzènesulfonyl. Le mélange est maintenu 1/4 d'heure à cette température puis l'agitation est poursuivie pendant 2 heures après retour à 20° . Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 100 ml d'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 100 ml d'eau dont le pH est amené à 5,5 par addition de HCl concentré puis lavée avec de l'eau salée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le résidu fournit deux jets de cristaux de formule **1d** par solubilisation dans l'acétate d'éthyle et précipitation à l'éther ou à l'éther isopropylique (m = 6,3 g - $Rdt = 73\%$)

**Composé 1d**

- formule brute : $C_{19}H_{18}ClNO_6S$
- masse moléculaire : 423,871
- cristaux blancs cassé
- point de fusion : $153^{\circ}C$
- IR (KBr) $\sqrt{SO_2N}$ 1160-1350, \sqrt{CO} 1688, \sqrt{COOEt} 1738, \sqrt{NH} 3300 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : 4.39, d, 2H, NCH_2CO ; 5.8, t, 1H, NH ; 7.42 à 7.48, dd, 2H, Ar ortho de Cl 7.78 à 7.84, dd, 2H, Ar ortho de SO_2

1e Saponification (méthode **G**), synthèse de l'acide parachlorobenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 **IX** ($R = pClC_6H_4$ -, $R_2 = H$, A = a, ($R_1 = H$, $R_3 = H$, X = CO) **(1)**)

A $25^{\circ}C$, une solution de 3,8 g (9 mmoles) de parachlorobenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle **(1d)** dans 40 ml de méthanol est amenée à pH 11,8 par addition de 10 ml de solution de soude N. Le pH est maintenu à 11,5 par addition goutte à goutte de 6 ml de soude N. L'agitation est poursuivie pendant 1 h 30 puis le mélange est refroidi avec de la glace et on acidifie à pH 3,3 par addition d'acide chlorhydrique N. Après 20 mn d'agitation à $0^{\circ}C$, les cristaux du dérivé attendu sont collectés, rincés à l'eau glacée et séchés (2,7 g). Par recristallisation dans l'alcool isopropylique, on récupère 2,05 g ($Rdt = 58\%$) de cristaux de **comp sé 1** de formule :

**Composé 1**

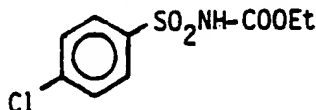
- formule brute : $C_{17}H_{14}ClNO_6S$
- masse moléculaire : 395,817
- cristaux blancs cassé
- point de fusion : $124^{\circ}C$
- IR (KBr) : $\sqrt{SO_2N}$ 1170-1360, \sqrt{CO} 1695, \sqrt{COOH} 1730, \sqrt{NH} 3300 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : 5.31, q, 1H, OCHCOO
- CCM : gel de silice 60 Merck F 254
- éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02
- Rf = 0,48
- Soluble à 10 % dans le DMSO.

Exemple 2

Préparation de l'acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 (composé 2)

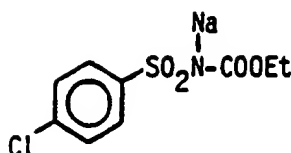
- a) sel de sodium du N-éthoxy carbonyl parachlorobenzènesulfonamide **XX** ($R_7 = EtOCO$, $R = p-ClC_6H_4$; sel de Na) (**2a**)

Un mélange formé de 85 g (0,443 mole) de parachlorobenzènesulfonamide et de 157,2 g (1,13 mole) de K_2CO_3/KI 98/02 dans 500 ml d'acétone est traitée à $25^{\circ}C$ goutte à goutte en 30 mn avec 62,6 g (0,576 mole) de chloroformiate d'éthyle en agitant mécaniquement. La réaction est légèrement exothermique et, après stabilisation de la température à $40^{\circ}C$, on porte progressivement au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le mélange est versé dans 500 ml de glace pilée et le sulfonamide est extrait à l'éther. Le résidu obtenu après lavage, séchage et évaporation à siccité est dissous dans 80 ml d'éther isopropylique chaud puis on précipite par addition de cyclohexane pour obtenir 100 g (Rdt = 86 %) de dérivé blanc de formule :



- formule brute : $C_9H_{10}ClNO_4S$
- masse moléculaire : 263,70
- cristaux blancs cassé
- point de fusion : $80^{\circ}C$.

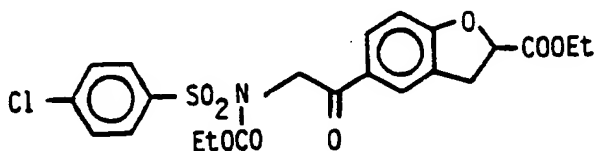
Vingt grammes (75,8 mmoles) de sulfonamide précédent sont ajoutés à $25^{\circ}C$ à une solution méthanolique de méthylate de sodium (préparé à partir de 1,75 g (75,8 mmoles) de sodium) en refroidissant sur bain d'eau froide et ensuite on agite pendant 2 h 30 à $25^{\circ}C$. Le mélange est évaporé à siccité puis le résidu est trituré et agité une nuit dans 250 ml d'éther. L'insoluble formé par le composé **2a** est récupéré par filtration ($m = 14$ g - Rdt = 65 %).

**Composé 2a**

- formule brute : $C_9H_9ClNNaO_4S$
- masse moléculaire : 285,68
- cristaux blancs
- point de fusion : $220^\circ C$.

b) (N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle **XXIV** ($R = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R_7 = \text{EtOCO}$, $R_2 = \text{H}$, $n = 1$, $A = a$, $R_5 = \text{Et}$) (**2b**) (méthode I)

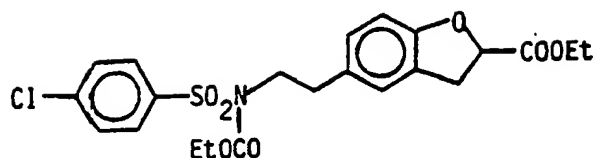
Un mélange de 12,8 g (44,8 mmoles) de sel de sodium du N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamide (**2a**) précédant dans 200 ml de DMF refroidi à $4^\circ C$ sur bain de glace est traité rapidement avec 12,79 g (40,7 mmoles) de bromoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle préparé comme dans l'exemple **1a**. L'agitation est ensuite poursuivie une nuit à $25^\circ C$ puis pendant 30 mn sur bain d'huile à $50^\circ C$. Après retour à $25^\circ C$, le mélange est versé sur 400 ml de glace pilée et le dérivé attendu est extrait à l'éther et récupéré de la manière habituelle. On obtient 22,4 g (Rdt = 100 %) de produit de formule **2b**. Le produit peut être utilisé brut ou purifié dans l'alcool isopropylique.

**Composé 2b**

- formule brute : $C_{22}H_{22}ClNO_8S$
- masse moléculaire : 495,934
- poudre blanchâtre amorphe
- point de fusion : $98^\circ C$
- IR (KBr) : ν_{SO_2N} 1170-1350, ν_{CO} 1700, ν_{COOEt} et ν_{NCOOEt} 1755 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : 1.12, t, 2H, $NCOOCH_2CH_3$; 4.12, q, 2H, $NCCOCH_2CH_3$; 5.27, s, 3H, $COCH_2N$; 7.51, d, 2H, Ar ortho de Cl ; 8.03, d, 2H, Ar ortho de SO_2 .

2c) ((N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamido)-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle **XXI** ($R = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R_7 = \text{EtOCO}$, $R_2 = \text{H}$, $A = a$, $R_5 = \text{Et}$) (méthode F)

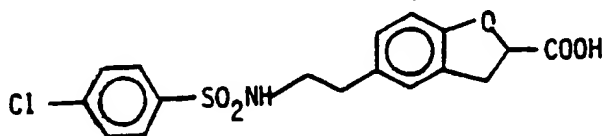
Une solution de 22,4 g (40,7 mmoles) de (N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle brut précédant (**2b**) dans 80 ml de CF_3COOH est traitée à $25^\circ C$ avec 19,5 ml (14,19 g ou 122 mmoles) de triéthylsilane et agité pendant 24 h. La solution formée est évaporée à siccité sous vide puis le résidu est repris dans du toluène et évaporé à siccité pour donner le composé **2c** qui peut être utilisé brut (Rdt = 100 %) ou purifié sur colonne de silice normale en éluant avec un mélange de 60 % de cyclohexane, 30 % de chlorure de méthylène et 10 % d'acétate d'éthyle pour donner avec un rendement de 70 % le composé **2c** de formule :

**Composé 2c**

- formule brute : $C_{22}H_{24}ClNO_7S$
- masse moléculaire : 481,951
- huile incolore
- IR (film) : ν_{SO_2N} 1170-1350, ν_{COOEt} et ν_{NCOOEt} 1755 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : 2.96, t, 2H, $ArCH_2CH_2N$; 4, t, 2H, $ArCH_2CH_2N$; 7 à 7.06, m, 2H, Ar en ortho du CH_2 .

2d) Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 **XXII** ($R = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R_1 = R_2 = H$, $n = 1$, $A = a$ et pour **I**, $X = CH_2$, $R_5 = H$) (**composé 2**) (méthode **G**)

Le ((N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamido)-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyl (**2c**) brut précédent (40,7 mmoles) est repris dans 80 ml de dioxanne puis traité avec 80 ml de soude 5N et chauffé sous agitation à 50 °C pendant 15 mn. Le mélange est versé dans 500 ml de glace et extrait à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée à pH 5. L'acide attendu est extrait à l'acétate d'éthyle de la manière habituelle et le résidu est trituré dans l'éther puis agité pendant 1 h à 25 °C. On récupère 11,45 g (Rdt = 74 %) de cristaux blancs pulvérulents de **composé 2** ayant pour formule :

**Composé 2**

- formule brute : $C_{17}H_{15}ClNO_5S$
- masse moléculaire : 381,834
- cristaux blancs pulvérulents
- point de fusion : 153 °C
- IR (KBr) : ν_{SO_2N} 1160-1320, ν_{COOH} 1700, ν_{NH} 3240 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : identique à celle du **composé 4**.
- CCM : gel de silice 60 Merck F 254
- éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02
- $R_f = 0,45$
- Soluble dans le DMSO à 10 %.

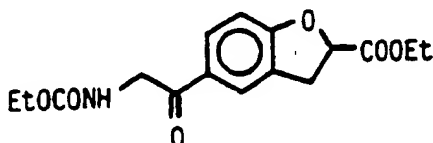
Exemple 3

Préparation de l'acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 hydroxy-1 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 (composé 3) (schéma de synthèse **II**)

a) Ethoxycarbonylaminoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle **IV** ($Y = EtOCONH-$, $R_2 = H$, $n = 1$, $A = a$, $R_5 = Et$) (**3a**)

En utilisant le mode opératoire A décrit dans l'exemple 1 pour le **composé 1a** mais en substituant le

bromure de bromacétyl par le chlorure d'éthoxycarbonylaminoacétyl préparé in situ à partir de 36,1 g (0,245 mol) d'acide correspondant et en le condensant sur 24,8 g (0,129 mole) de dihydro-2,3 benzofurane carboxylate-2 d'éthyle en présence de 86 g (0,645 mole) de chlorure d'aluminium, on obtient après purification sur colonne de silice ($C_6H_{12}-AcOEt-CH_2Cl_2$: 60-20-20) et recristallisation dans l'éther isopropylique 11,4 g (Rdt = 28 %) de composé 3a de formule :

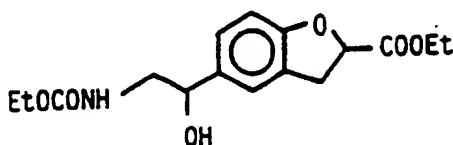


Composé 3a

- formule brute : $C_{16}H_{19}NO_6$
- masse moléculaire : 321,329
- cristaux blancs cassé
- point de fusion : $82^\circ C$
- IR (KBr) : \sqrt{NCOOEt} 1670, \sqrt{CO} 1700, \sqrt{COOEt} 1730 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : 1.24 à 1.35, m, 6H, 2 CH_3 ; 3.34 à 3.68, m, 2H, $OCHCH_2$; 4.10 à 4.33, m, 4H, 2 CH_2 ; 4.62, d, 2H, NCH_2CO ; 5.29, q, 1H, $OCHCH_2$; 5.7, t, 1H, NH ; 6.95, d, 1H, Ar ortho O ; 7.84, m, 2H, Ar ortho CO.

3b) (Ethoxycarbonylamino-2, hydroxy-1 éthyl)-5 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle XXIX ($R_8 = Et$, $R_1 = R_2 = H$, $n = 1$, $A = a$, $R_5 = Et$) (3b) (méthode E)

Un mélange de 3,2 g (10 mmoles) d'(éthoxycarbonylamino-2 acétyl)-5 dihydrobenzofuranecarboxylate-2 d'éthyle précédent 3a dans 30 ml d'éthanol est traité à $25^\circ C$ avec 0,27 g (5 mmoles) de borohydrure de potassium. Après 2 h 30 d'agitation, on rajoute 0,11 g (2 mmoles) de KBH_4 supplémentaire et on maintient une heure de plus à $25^\circ C$. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau salée saturée, extrait à l'éther, puis lavé à l'eau et à l'eau salée et enfin séché sur sulfate et évaporé à siccité. Le résidu est purifié sur colonne de silice en éluant successivement avec un mélange hexane-acétate d'éthyle 90-10 puis cyclohexane-chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 60-20-20. Les fractions renfermant le dérivé attendu sont évaporées à siccité puis le solide obtenu est repris dans l'éther isopropylique. Les cristaux pulvérulents du composé de formule 3b sont récupérés de la manière habituelle ($m = 1,7$ g - Rdt = 53 %)



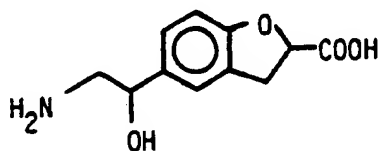
Composé 3b

- formule brute : $C_{16}H_{21}NO_6$
- masse moléculaire : 323,345
- cristaux pulvérulents blancs cassé
- point de fusion : $95^\circ C$
- IR (KBr): \sqrt{NCOOEt} 1680, \sqrt{COOEt} 1730-1750, \sqrt{NH} 3300, \sqrt{OH} 3370 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : 3.15 à 3.60, m, 5H, $ArCH_2CHOAr$ et NCH_2CHOH ; 4.67 à 4.75, m, 1H, $CHOH$; 6.83, d, 1H, Ar ortho de OCH_2 ; 7.10, d et 7.18 s, 2H, Ar ortho $CHOH$.

3c) Acide (amino-2 hydroxy-1 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 XXX ($R_1 = R_2 = H$, $n = 1$, $A = a$)

(3c) (méthode G)

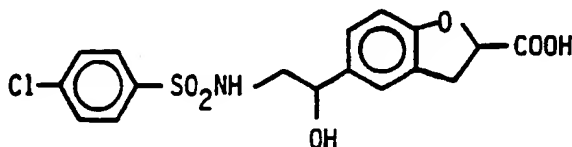
En utilisant la méthode G décrit dans l'exemple 2d, on obtient à partir de 3 g (9,3 mmoles) d'-(éthoxycarbonyl-2 hydroxy-1 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle et après 1 h 30 de
 5 chauffage au reflux une solution de sel de sodium de l'acide XXX de formule 3c qui n'est pas isolée

**Composé 3c**

20 **3d)** Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 hydroxy-1 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 XX-VII ($R = p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_1 = R_2 = \text{H}$, $A = a$ et pour $R_5 = \text{H}$ et $X = \text{CHOH}$) (**composé 3**) (méthode J)

La solution basique brute obtenue dans l'exemple précédent 3c est diluée avec de la glace pilée et amenée à pH 11 par addition d'HCl concentré puis on ajoute 3 g (14,2 mmoles) de chlorure de
 25 parachlorobenzènesulfonyl. Le mélange est ensuite agité pendant 4 h à 25 °C, retraité avec 0,5 g (2,4 mmoles) de chlorure précédent et agité 2 h de plus.

Le pH est amené à 12 par addition de soude puis extrait à l'éther. La phase aqueuse basique est acidifiée (HCl) jusqu'à pH 7 et extraite à l'acétate d'éthyle puis acidifiée jusqu'à pH 2 et extraite à l'acétate d'éthyle de la manière habituelle. Le résidu (2 g) obtenu après évaporation du solvant est purifié sur colonne de
 30 silice (20 g) en éluant avec un mélange AcOEt-AcOH : 99-01. Les fractions renfermant le dérivé attendu sont réunies et évaporées à siccité. Le résidu est trituré dans l'éther isopropylique et l'insoluble constitué du **composé 3** est récupéré de la manière habituelle ($m = 1,6 \text{ g}$ - Rdt = 42 %)

**Composé 3**

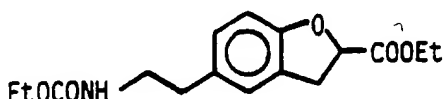
- formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}_6\text{S}$
- masse moléculaire : 397,83
- 45 - cristaux blancs pulvérulents
- point de fusion : 77 °C lent
- IR (KBr) : $\nu_{\text{SO}_2\text{NH}}$ 1150-1320, ν_{COOH} 1720, ν_{NH} 3400 cm^{-1} .
- RMN (CDCl_3) δ : 2.7 à 3, m, 2H, NCH_2CHOH ; 4.46 à 4.52, q, 1H, (CHOH ; 6.49 à 6.55, q, 1H, NH ; 7.30, d, 2H, Ar ortho Cl ; 7.60, d, 2H, Ar ortho SO_2 .
- 50 - CCM : gel de silice 60 Merck F 254
- éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02
- $R_f = 0,35$
- Soluble à 10 % dans le DMSO.

Exemple 4

Préparation du monohydrate de l'acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuran carboxylique-2 (composé 4) XXXIII ($R = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R_1 = R_2 = \text{H}$, $n = 1$, $A = a$ et pour $X = \text{CH}_2$, $R_3 = \text{H}$, hydrate) (schéma de synthèse II)

- 5 a) (Ethoxycarbonylamino-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle **XXXI** ($R_3 = \text{Et}$, $R_1 = R_2 = \text{H}$, $n = 1$, $A = a$, $R_5 = \text{Et}$) (méthode F).

En utilisant le mode décrit dans l'exemple 2c, et en partant de l'éthoxycarbonylaminoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle (composé 3a), on obtient avec un rendement de 84 % le dérivé de formule 4a

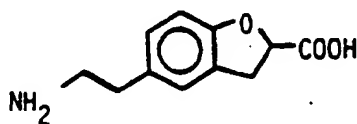


Composé 4a

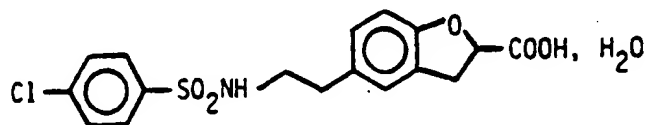
- 20 - formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$
 - masse moléculaire : 307,346
 - cristaux blancs
 - point de fusion : 63°C
 - IR (KBr) ν_{NCOOEt} 1690, ν_{COOEt} 1735, ν_{NH} 3330 cm^{-1} .
 25 - RMN (CDCl_3) δ : 2.73, t, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$; 3.37, t, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$; 6.96, d, 1H, et 7.00, s, 1H, Ar ortho de CH_2CH_2 .

- 4b) Monohydrate de l'acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 **XXXIII** (méthodes G et J consécutives).

A partir de l'éthoxycarbonylamino-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle et en adaptant le mode opératoire de l'exemple 3c selon la méthode G, on obtient intermédiairement le sel de sodium de l'acide :



qui n'est pas isolé mais qui est condensé directement avec le chlorure de parachlorobenzènesulfonyl selon la méthode J décrite dans l'exemple 3d pour donner, avec un rendement de 63 %, le composé 4 de formule :



Composé 4

- 55 - formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6\text{S}$
 - masse moléculaire : 399,849
 - cristaux blancs

- point de fusion : 124 °C
- IR (KBr) : $\nu_{\text{SO}_2\text{N}}$ 1160-1320, ν_{COOH} 1700, ν_{NH} 3240 cm^{-1} .
- RMN (CDCl_3) δ : 2.4, t, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{-N}$; 2.75, q, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$; 2.95 à 3.3, m, 2H, ArCH_2CHO ; 4.86, q, 1H, ArCH_2CHO ; 6.45, d, 1H, Ar ortho O; 6.6, d, 1H, Ar ortho CH_2CH_2 ; 6.65, s, 1H, Ar ortho CH_2CH_2 t
- 5 CH_2CHO ; 6.91, t, 1H, NH; 7.17, d, 2H, Ar ortho Cl; 7.47, d, 2H, Ar ortho SO_2 .
- CCM : gel de silice 60 Merck F 254
- éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 90-09-01
- Rf = 0,16
- Soluble à 10 % dans le DMSO.

10

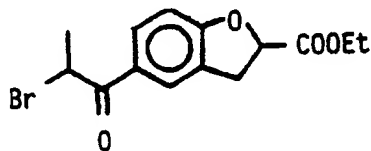
Exemple 5

- 15 **Préparation de l'acide (α -méthyl parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 IX** ($\text{R} = \text{p-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2 = \text{Me}$, $n = 1$, $\text{A} = \text{a}$ et pour $\text{X} = \text{CO}$ et $\text{R}_5 = \text{H}$) (composé 5) (Schéma de synthèse I)

- 20 a) α -bromopropionyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle IV ($\text{Y} = \text{Br}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$, $n = 1$, $\text{A} = \text{a}$, $\text{R}_5 = \text{Et}$).

En adaptant le mode opératoire A décrit dans l'exemple 1a au bromure d' α -bromopropionyle, on obtient, avec un rendement de 72 %, le composé 5a de formule :

25



30

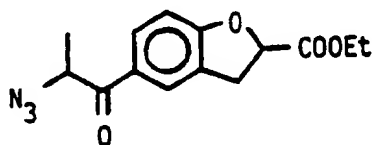
Composé 5a

- 35 - formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$
- masse moléculaire : 327,179
- cristaux blancs
- point de fusion : 97 °C
- 40 - IR (KBr) : ν_{CO} 1680, ν_{COOEt} 1760 cm^{-1} .
- RMN (CDCl_3) δ : 1.32, t, 3H, CH_2CH_3 ; 1.88, d, 3H, CHCH_3 3.35 à 3.68, m, 2H, OCHCH_2 ; 4.28, q, 2H, CH_2CH_3 ; 5.19 à 5.34, m, 2H, CHCH_3 et OCHCH_2 ; 6.95, d, 1H, Ar ortho O; 7.89 à 7.92, m, 2H, Ar ortho CO.

- 45 b) (α -azidopropionyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle V ($\text{R}_2 = \text{Me}$, $n = 1$, $\text{A} = \text{a}$, $\text{R}_5 = \text{Et}$).

En utilisant le mode opératoire utilisé pour préparer le composé 1b, on obtient, à partir de l' α -bromopropionyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle avec un rendement de 100 %, le composé 5b de formule :

50



55

Composé 5b

- formule brute : $C_{14}H_{15}N_3O_4$
- masse moléculaire : 289,291
- huile incolore.

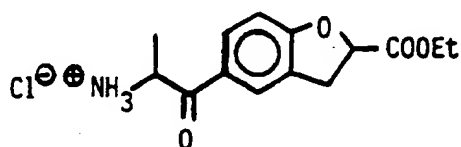
5

c) Chlorhydrate d' α -aminopropionyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate d'éthyle VI ($R_2 = Me$, $n = 1$, $A = a$, $R_5 = Et$) (5c)

10

L'adaptation du mode opératoire C (Cf. exemple 1c) à l'(α -azidopropionyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle (5b) permet de préparer, avec un rendement de 61,4 %, le composé 5c de formule :

15



20

Composé 5c

- formule brute : $C_{14}H_{18}ClNO_4$
- masse moléculaire : 299,754
- cristaux blancs.

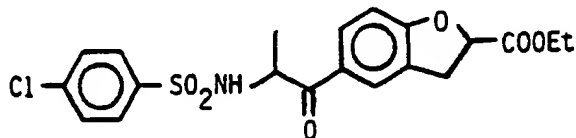
25

d) α -méthylparachlorobenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle VIII - ($R = p-ClC_6H_4-$, $R_2 = Me$, $n = 1$, $A = a$, $R_5 = Et$) (5d).

30

En adaptant le mode opératoire D (Cf. exemple 1d) au chlorhydrate d' α -aminopropionyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle, on obtient, avec un rendement de 45 %, le composé 5d de formule :

35



40

Composé 5d

- formule brute : $C_{20}H_{20}ClNO_6S$
- masse moléculaire : 437,898
- cristaux blancs cassé
- point de fusion : $137^\circ C$
- IR (KBr) : ν_{SO_2N} 1170-1355, ν_{CO} 1670, ν_{COOEt} 1755, ν_{NH} 3280 cm^{-1} .

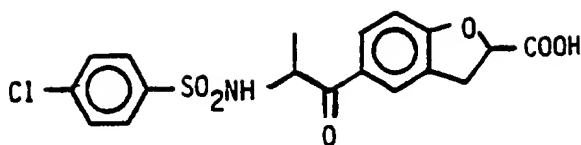
45

5e) Acide (α -méthyl parachlorobenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 (composé 5).

50

En appliquant le mode opératoire G (Cf. exemple 1) pour saponifier l'(α -méthyl parachlorobenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydrobenzofuranecarboxylate-2 d'éthyl), on obtient avec un rendement de 63 % le composé 5 de formule :

55

**Composé 5**

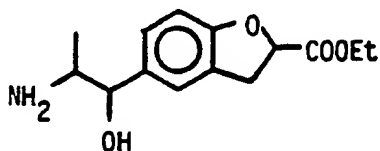
- 10 - formule brute : $C_{18}H_{16}ClNO_6S$
 - masse moléculaire : 409,844
 - cristaux blancs
 - point de fusion : 134-136 °C
 - IR (KBr) : $\sqrt{SO_2N}$ 1175-1355, \sqrt{CO} 1670, \sqrt{COOH} 1730, \sqrt{NH} 3290 cm^{-1} .
 15 - RMN ($CDCl_3$) δ : 1.37, d, 3H, CH_3 ; 3.33 à 3.70, m, 2H, CH_2CHO ; 4.84, m, 1H, $CHCH_3$; 5.27, q, 1H, CH_2CHO ; 6.1, d, 1H, NH ; 6.9, d, 1H, Ar ortho O ; 7.33, d, 2H, Ar ortho Cl ; 7.62 à 7.8, m, 4H, Ar ortho SO_2 et Ar ortho CO.
 -CCM : gel de silice 60 Merck F 254
 éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02
 20 Rf = 0,49
 - Soluble à 10 % dans le DMSO.

Exemple 6

25 **Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 hydroxy-1 propyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 XIV** ($R = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_2 = \text{Me}$, $n = 1$, $A = a$, et pour I $R_1 = R_3 = H$, et $X = \text{CHOH}$)
 (Schéma I) (Composé 6)

30 a) (amino-2 hydroxy-1 propyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle XII ($R_2 = \text{Me}$, $n = 1$, $A = a$, $R_5 = \text{Et}$) (6a).

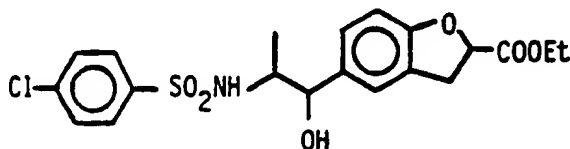
35 En partant de 21 mmoles d' α -azidopropionyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle déjà décrit dans l'exemple 5b et en utilisant la méthode C mais en hydrogénant pendant une durée beaucoup plus longue, on obtient après purification sur colonne de silice et élution avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque : 90-09-01, 2,5 g (Rdt = 45 %) de composé 6a de formule :

**Composé 6a**

- 40 - formule brute : $C_{14}H_{13}NO_4$
 50 - masse moléculaire : 265,31
 - cristaux blancs cassé
 - point de fusion : 115 °C
 - IR (KBr) : \sqrt{COOEt} 1730, \sqrt{NH} et OH 3280-3340 cm^{-1} .
 - RMN($CDCl_3$) δ : 0.86, d, 3H, CH_3CH ; 1.19, t, 3H, CH_3CH_2 ; 2.95, m, 1H, $CHCH_3$; 3.15 à 3.50, m, 2H, $ArCH_2CHO$; 3.68, s, 1H, OH ; 4.13, q, 2H, CH_3CH_2 ; 4.26, d, 1H, $CHOH$; 5.03 à 5.15, m, 1H, $ArCH_2CHO$;
 55 6.70, d, 1H, Ar ortho O ; 6.95, d, 1H et 7.07, s, 1H, Ar ortho $CHOH$.

b) (parachlorobenzènesulfonamido-2 hydroxy-1 propyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d' éthyle XIII (R = p-Cl-C₆H₄, R₂ = Me, n = 1, R₅ = Et) (**composé 6b**).

En utilisant l'(amino-2 hydroxy-1 propyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle précédent
5 comme matière première et en adaptant la méthode D déjà décrite dans l'exemple 1c, on obtient avec un rendement de 73% le **composé 6b** de formule :

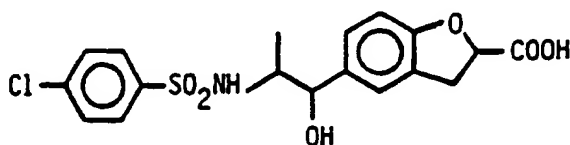


Composé 6b

- formule brute : C₂₀H₂₂ClNO₆S
- masse moléculaire : 439,91

c) Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 hydroxy-1 propyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 (**composé 6**).

A partir du **composé 6b** précédent (3,3 mmoles) et en utilisant la méthode G (Cf. exemple 1d), on
25 obtient avec un rendement de 44 % le **composé 6** de formule :



Composé 6

- formule brute : C₁₈H₁₈ClNO₆S
- masse moléculaire : 411,86
- cristaux blancs
- point de fusion : 185 °C
40 - IR (KBr) : √SO₂N 1170-1335, √COOH 1710-1735, √NH 3350, √OH 3490 cm⁻¹.
- RMN (CDCl₃) δ : 0.79, d, 3H, CH₃ ; 4.5, d, 1H, CHOH ; 6.43, d, 1H, NH ; 7.35, d, 2H, Ar ortho Cl ; 7.65, d, 2H, ortho SO₂.
-CCM : gel de silice 60 Merck F 254
éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02
45 Rf : 0,34
- Soluble dans le DMSO à 5 %.

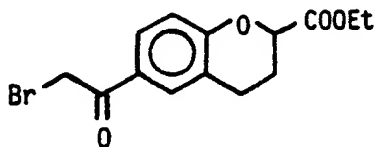
Exemple 7

Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-6 chromanecarboxylique-2 I (R = p-ClC₆H₄-,
R₁ = R₂ = R₃ = H, n = 1, A = g, X = CH₂) (**composé 7**) (Schéma I)

a) Bromacétyl-6 chromanecarboxylate-2 d'éthyle IV (Y = Br, R₂ = H, n = 1, A = g, R₅ = Et) (**composé 7a**).

En utilisant la méthode A selon l'exemple 1a et en l'appliquant à 42 mmoles de chromanecarboxylate-2

d'éthyle, on obtient avec un rendement de 83 % le composé 7a de formule:

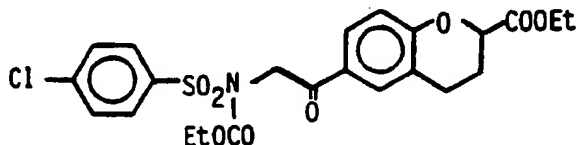


Composé 7a

- formule brute : $C_{14}H_{15}BrO_4$
- masse moléculaire : 327,18
- cristaux blancs pulvérulents
- point de fusion : 89°C
- IR (KBr) : $\sqrt{\text{CO}}$ 1690, $\sqrt{\text{COOEt}}$ 1755 cm^{-1} .
- RMN (CDCl_3) δ : 1.28, t, 3H, CH_3 ; 2.15 à 2.30, m, 2H, OCHCH_2 ; 2.7 à 2.9, m, 2H, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2$; 4.25, q, 2H, CH_2CH_3 ; 4.38, s, 2H, Br CH_2 ; 4.82, t, 1H, OCH ; 6.98, d, 1H, Ar ortho O ; 7.73 à 7.79, m, 2H, Ar ortho CO.

7b) (N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamido) acétyl-6 chromanecarboxylate-2 d'éthyle XXIV - (R = p- ClC_6H_4 -, R_7 = EtOCO -, R_2 = H, n = 1, A = g, R_5 = Et) (composé 7b)

En utilisant la méthode I décrite dans l'exemple 2a et 2b et en l'adaptant au composé 7a précédent, on obtient avec un rendement de 91 % le composé 7b de formule :

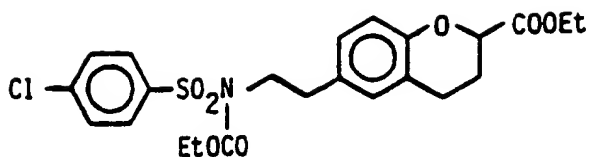


Composé 7b

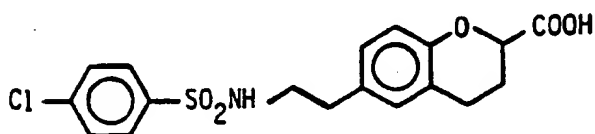
- formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_8\text{S}$
- masse moléculaire : 509,96
- cristaux blancs pulvérulents
- point de fusion : 131°C
- IR (KBr) : $\sqrt{\text{SO}_2\text{N}}$ 1170-1330, $\sqrt{\text{CO}}$ 1690, $\sqrt{\text{COOEt}}$ et NCOOEt 1745 cm^{-1} .
- RMN (CDCl_3) δ : 1.12, t, 3H, $\text{NCOOCH}_2\text{CH}_3$; 4.11, q, 2H, $\text{NCOOCH}_2\text{CH}_3$; 5.28, s, 2H, NCH_2CO ; 7.51, d, 2H, Ar ortho Cl ; 8.02, d, 2H, Ar ortho SO_2 .

7c) Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-6 chromanecarboxylique-2 (composé 7) XXII (R = p- ClC_6H_4 -, R_1 = R_2 = H, n = 1, A = g, et pour R_3 = H, X = CH_2).

L'adaptation du mode opératoire F décrit dans l'exemple 2c à 9,8 mmoles de [(N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamido)acétyl]-6 chromanecarboxylate-2 d'éthyle permet de préparer avec un rendement quantitatif le composé de formule 7c qui est saponifié brut sans purification

**Composé 7c**

Le composé 7c est traité directement selon la méthode G décrite dans l'exemple 2d pour donner après recristallisation dans l'éthanol avec un rendement de 35 % le composé 7 de formule :

**Composé 7**

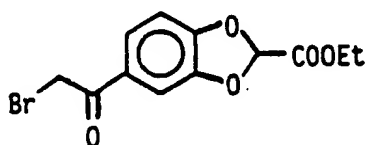
- formule brute : $C_{18}H_{18}ClNO_5S$
- masse moléculaire : 395,86
- cristaux blancs
- point de fusion : 142 °C
- IR (KBr) : ν_{SO_2NH} 1165-1325, ν_{COOH} 1720, ν_{NH} 3300 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : 2.08 à 2.35, m, 2H, $OCHCH_2CH_2$ 2.63 à 2.78, m, 4H, $OCHCH_2CH_2$ et $ArCH_2CH_2N$; 3.14, t, 2H, $ArCH_2CH_2N$; 4.68, q, 1H, OCH ; 6.74 à 6.86, m, 3H, Ar ortho O et ortho CH_2 ; 7.45, d, 2H, Ar ortho Cl ; 7.72, d, 2H, Ar ortho SO_2 .
- CCM : gel de silice 60 Merck F 254
- éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02
- Rf : 0,67
- Soluble dans le DMSO à 20 %.

Exemple 8

Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 benzodioxole-1,3 carboxylique-2 !
 ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $n = 1$, $A = c$, $X = CH_2$) (Schéma I) (composé 8)

8a) Bromacétyl-5 benzodioxole-1,3 carboxylate-2 d'éthyle IV ($R_2 = H$, $n = 1$, $A = c$, $R_5 = Et$)

En utilisant le mode opératoire A décrit dans l'exemple 1a mais en partant du benzodioxole-1,3 carboxylate-2 d'éthyle (20,6 mmoles) on obtient avec un rendement de 60 % le composé 8a de formule :



Composé 8a- formul brut : $C_{12}H_{11}BrO_5$

- masse moléculaire : 315,124

- cristaux blancs

5 - point de fusion : 50-51 °C

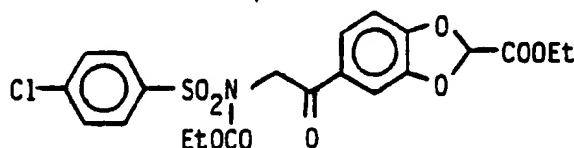
- IR (KBr) : ν_{CO} 1685, ν_{COOEt} 1760 cm^{-1} .- RMN ($CDCl_3$) δ : 1.34, t, 3H, CH_3 ; 4.32, q, 2H, OCH_2 ; 4.37, s, 2H, $BrCH_2$; 6.40, s, 1H, CH ; 6.94, d, 2H, Ar ortho O ; 7.51, d, 1H et 7.63, dd, 1H, Ar ortho CO.

10

8b) [(N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamido)acétyl]-5 benzodioxole-1,3 carboxylate-2 d'éthyle **XXIV** ($R = p-ClC_6H_4-$, $R_7 = COOEt$, $R_2 = H$, $n = 1$, $A = c$, $R_5 = Et$) (**composé 8b**).

L'adaptation de la méthode I décrite dans l'exemple 2b à 11 mmoles de bromoacétyl-5 benzodioxole-1,3 carboxylate-2 d'éthyle permet de préparer avec un rendement quantitatif le **composé 8b** de formule :

20



25

Composé 8b- formule brute : $C_{21}H_{20}ClNO_5S$

- masse moléculaire : 497,906

- mousse incolore

- RMN ($CDCl_3$) δ : 1.13, t, 3H, CH_3CH_2OCON ; 4.12, q, 2H, CH_3CH_2OCON ; 5.26, s, 2H, CH_2N ; 7.52, d, 2H,

30

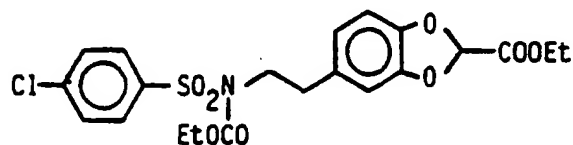
Ar ortho Cl; 8.02, d, 2H, Ar ortho SO_2 .

8c) Acide (parachlorobenzènesulfonamido-éthyl)-5 benzodioxole-1,3 carboxylique-2 (**composé 8**).

35

En appliquant la méthode F décrite dans l'exemple 2c à 11 mmoles de dérivé précédent **8b**, on obtient avec un rendement quantitatif l'intermédiaire **8c** de formule :

40



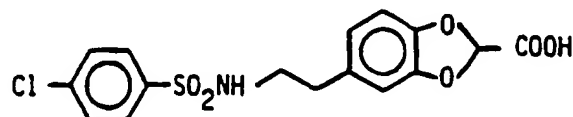
45

Composé 8c

50

Ce dérivé n'est pas purifié et est utilisé brut pour donner par saponification selon la méthode G (Cf. exemple 2d) et purification dans l'éther isopropylique avec un rendement de 68 % le **composé 8** de formule :

55



Composé 8

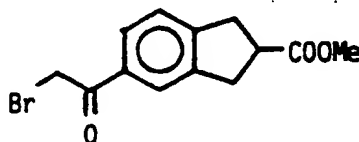
- formule brute : $C_{16}H_{14}ClNO_6S$
- masse moléculaire : 383,806
- cristaux blancs
- 5 - point de fusion : $138^{\circ}C$
- IR (KBr) : $\sqrt{SO_2N}$ 1165-1330, \sqrt{COOH} 1730, \sqrt{NH} 3295 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : 2.65, t, 2H, $ArCH_2CH_2N$; 3.07, t, 2H, $ArCH_2CH_2N$; 6.24, s, 1H, CH ; 6.52 à 6.59, m, 2H, Ar ortho O ; 6.71, d, 1H, Ar ortho $\overline{CH_2}$; 7.42, d, 2H, Ar ortho Cl ; 7.70, d, 2H, Ar ortho SO_2 .
- CCM : gel de silice 60 Merck F 254
- 10 éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02
- Rf : 0,34
- Soluble dans le DMSO à 20 %.

Exemple 9

Préparation de l'acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 indanecarboxylique-2 I -
 ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $n = 1$, $X = CH_2$, $A = f$) (composé 9) (Schéma de synthèse I).

a) Bromoacétyl-5 indanecarboxylate-2 de méthyle.

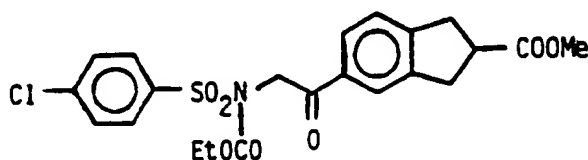
- En utilisant la méthode A décrite dans l'exemple 1a, on obtient à partir de 17 mmoles d'indanecarboxylate-2 d'éthyle, et après purification dans l'éther isopropylique avec un rendement de 80 % le composé 9a de formule :

**Composé 9a**

- formule brute : $C_{13}H_{13}BrO_3$
- masse moléculaire : 297,153
- cristaux blancs
- point de fusion : $91^{\circ}C$
- 40 - IR (KBr) \sqrt{CO} 1690, \sqrt{COOEt} 1730 cm^{-1} .
- RMN ($CDCl_3$) δ : 3.27 à 3.41, m, 5H, CH_2CHCH_2 ; 3.74, s, 3H, CH_3O ; 4.43, s, 2H, $BrCH_2CO$; 7.32, d, 1H, Ar meta CO ; 7.78 à 7.83, m, 2H, Ar ortho \overline{CO} .

- 45 b) [(N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamido) acétyl]-5 indanecarboxylate-2 d'éthyle XXIV ($R = p-ClC_6H_4$, $R_7 = EtOCO$, $n = 1$, $A = f$, $R_5 = Et$) (composé 9b).

En appliquant la méthode I décrite dans l'exemple 2b à 13 mmoles de bromoacétyl-5 indanecarboxylate-2 d'éthyle, on obtient avec un rendement de 94 % le composé 9b de formule :



Composé 9b- formul brut : $C_{22}H_{22}ClNO_7S$

- mass moléculaire : 479,935

- cristaux blancs

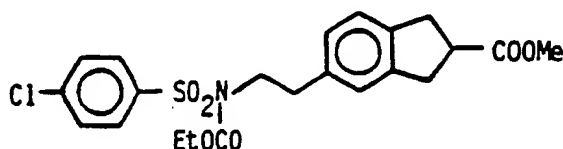
5 - point de fusion : $45^{\circ}C$ - IR (KBr) : $\sqrt{SO_2N}$ 1185-1330, \sqrt{CO} 1700, \sqrt{COOEt} et \sqrt{NCOOEt} 1740 cm^{-1} .- RMN ($CDCl_3$) δ : 1.12, t, 3H, $\underline{CH_3CH_2}$; 4.13, q, 2H, $\underline{CH_3CH_2}$; 5.32, s, 2H, $\underline{NCH_2CO}$; 7.52, d, 2H, Ar ortho Cl 8.03, d, 2H, Ar ortho SO_2 .

10

9c) Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 indanecarboxylique-2 (composé 9)

En appliquant la méthode F décrite dans l'exemple 2c à 12 mmoles de dérivé précédent 9b, on obtient avec un rendement quantitatif l'intermédiaire 9c de formule :

15



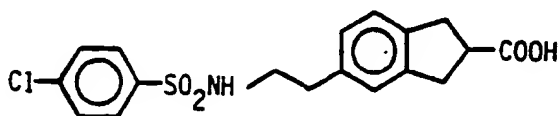
20

25

Composé 9c

Ce dérivé n'est pas purifié et est utilisé brut pour donner, après saponification selon la méthode G - (exemple 2d) et après purification dans l'éther isopropylique avec un rendement de 63%, le composé 9 de formule :

30



35

Composé 9- formule brute : $C_{18}H_{18}ClNO_4S$

40

- masse moléculaire : 379,862

- cristaux blancs

- point de fusion : $140^{\circ}C$ - IR (KBr) : $\sqrt{SO_2N}$ 1158-1320, \sqrt{COOH} 1695, \sqrt{NH} 3250 cm^{-1} .

45

- RMN ($CDCl_3$) δ : 2.7, t, 2H, $\underline{ArCH_2CH_2N}$; 3.03 à 3.32, m, 7H, $\underline{ArCH_2CH_2N}$ et $\underline{CH_2CHCH_2}$; 6.82 à 6.89, m, 2H, Ar ortho $\underline{CH_2CH_2N}$; 7.05, d, 1H, Ar meta $\underline{CH_2CH_2N}$; 7.4, d, 2H, Ar ortho Cl ; 7.7, d, 2H, Ar ortho SO_2 .

- CCM : gel de silice 60 Merck F 254

éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 90-09-01

Rf : 0,40

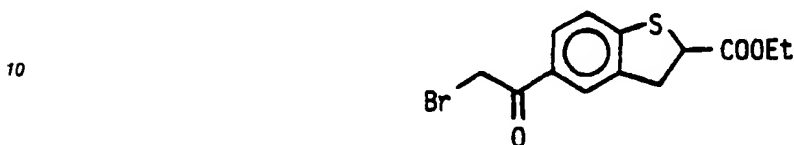
- Soluble dans le DMSO à 10 %.

50

Exemple 1055 **Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 dihydr -2,3 benzothi phènecarboxylique-2 ! -**
($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $n = 1$, $A = d$, $X = CH_2$) (composé 10) (schéma de synthèse I)

a) Bromoacétyl-5 dihydro-2,3 benzothiophène carboxylate-2 d'éthyle IVa (Y = Br, R₂ = H, n = 1, A = d, R₅ = Et) (10a).

En utilisant la méthode A selon l'exemple 1a et en l'appliquant à 31 mmoles de dihydro-2,3 benzothiophénecarboxylate-2 d'éthyle et après cristallisation dans l'éther isopropylique on obtient avec un rendement de 81 % le composé 10a de formule



15 **Composé 10a**

- formule brute : C₁₃H₁₃BrO₃S

- masse moléculaire : 329,217

- cristaux blanc cassé

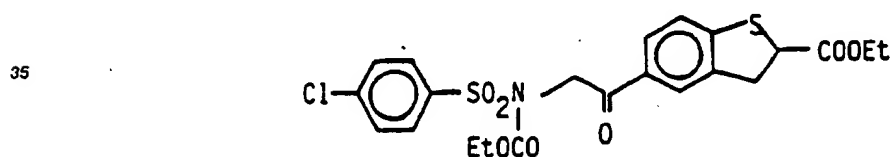
- point de fusion : 78 °C

20 - IR (KBr) : ν_{CO} 1680, ν_{COOEt} 1730 cm⁻¹.

- RMN (CDCl₃) δ : 1.28, t, 3H, CH₃ ; 3.45 à 3.81, m, 2H, SCHCH₂ ; 4.2, q, 2H, OCH₂ ; 4.38, s, 2H, BrCH₂ ; 4.49, q, 1H, OCHCH₂ ; 7.24, d, 1H, Ar ortho S ; 7.73 à 7.80, m, 2H, Ar ortho CO.

25 **10b**) (N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzothiophénecarboxylate-2 d'éthyle XXIV (R = p-C₆H₄-, R₇ = EtOCO, R₂ = H, n = 1, A = d, R₅ = Et) (**composé 7b**)

En utilisant la méthode I décrite dans l'exemple 2a et 2b et en l'adaptant à 12 mmoles de composé 10a précédent, on obtient après purification sur colonne de silice en éluant avec un mélange cyclohexane, dichlorométhane, acétate d'éthyle : 60-20-20, avec un rendement de 95 % le composé 10b qui est utilisé sans autre purification et de formule :



40 **Composé 10b**

- formule brute : C₂₂H₂₂ClNO₇S₂

- masse moléculaire : 512,00

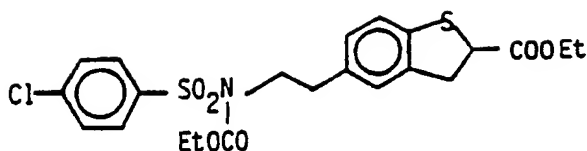
- huile visqueuse jaune

45 - IR (film) : $\nu_{\text{SO}_2\text{N}}$ 1160-1340, ν_{CO} 1695, ν_{COOEt} 1730, ν_{NCOOEt} 1750 cm⁻¹.

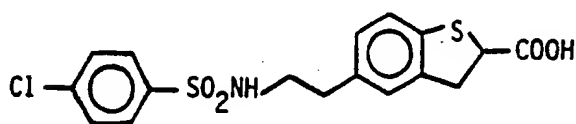
- RMN (CDCl₃) δ : 1.12, t, 3H, NCOOCH₂CH₃ ; 4.12, q, 2H, NCOOCH₂CH₃ ; 5.28, s, 2H, NCH₂CO ; 7.52, dd, 2H, Ar ortho Cl ; 8.02, dd, 2H, Ar ortho SO₂.

50 **10c**) (Acide parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzothiophénecarboxylique-2 XXII - (R = p-Cl-C₆H₄-, R₁ = R₂ = H, n = 1, A = d et pour I R₃ = H et X = CH₂) (**composé 7**)

L'adaptation du mode opératoire F décrit dans l'exemple 2c a 10,5 mmoles de [N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamido acétyl]-5 dihydro-2,3 benzothiophénecarboxylate-2 d'éthyle permet de préparer avec un rendement quantitatif le composé de formule 10c qui n'est pas purifié

**Composé 10c**

Ce dérivé est saponifié directement selon la méthode **G** décrite dans l'exemple **2d** pour donner après recristallisation dans l'alcool isopropylique avec un rendement de 60 % le composé **10** de formule :

**Composé 10**

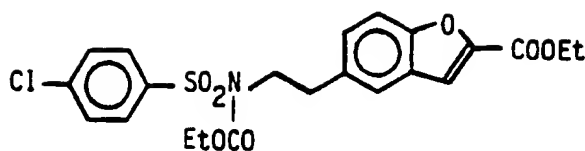
- formule brute : $C_{17}H_{16}ClNO_4S_2$
- masse moléculaire : 397,899
- cristaux jaune clair
- point de fusion : $152^{\circ}C$
- IR (KBr) : ν_{SO_2N} 1175-1340, ν_{COOH} 1720, [NH 3290 cm^{-1}]
- RMN ($CDCl_3$) δ : 2.63, t, 2H, $ArCH_2CH_2N$; 3.03, t, 2H, $ArCH_2CH_2N$; 3.25 à 3.6, m, 2H, $SCHCH_2$; 4.36, q, 1H, $SCHCH_2$; 6.77 à 6.98, m, 3H, Ar ortho CH_2 et S ; 7.37, d, 2H, Ar ortho Cl ; 7.67, d, 2H, Ar ortho SO_2 .
- CCM : gel de silice 60 Merck F 254
- éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02
- Rf : 0,62
- Soluble dans le DMSO à 20 %.

Exemple 11

Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 benzofuranne carboxylique-2 XXXI ($R = p-ClC_6H_4-$, $R_1 = R_2 = H$, $n = 1$, $A = b$, et pour $X = H$ et $X = CH_2$) (**composé 11**) (schéma de synthèse III)

a) (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 benzofuranne carboxylate-2 d'éthyle XXXIII ($R = p-ClC_6H_4-$, $R_1 = R_2 = H$, $n = 1$, $A = a$) (**composé 11a**) (méthode R)

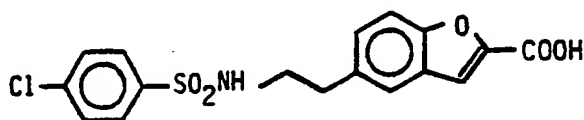
Un mélange de 1 g (2,08 mmoles) de [(N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamido)-2 éthyl]-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle (Cf. exemple **2c**) et de 0,41 g (2,28 mmoles) de N-bromo succinimide dans 10 ml de CCl_4 est agité une nuit à $25^{\circ}C$ puis chauffé sur bain d'huile à $45^{\circ}C$. L'insoluble orangé (succinimide) est filtré sur fritté, rincé avec un peu de CCl_4 et éliminé. La phase organique est évaporée à siccité au rotavapor sous vide pour donner avec un rendement quantitatif le composé **11a** qui n'est pas purifié

**Composé 11a**

- formule brute : $C_{22}H_{22}ClNO_7S$
 - masse moléculaire : 479,935
 - huile ambrée visqueuse
 - RMN ($CDCl_3$) δ : 1.17, t, 3H, $NCOOCH_2CH_3$; 1.44, t, 3H, $COOCH_2CH_3$; 3.14, t, 2H, $ArCH_2CH_2N$; 4.04 à 4.16, m, 4H, $ArCH_2CH_2N$ et $NCOOCH_2CH_3$; 4.44, q, 2H, $COOCH_2CH_3$; 7.27 à 7.60, m, 6H, OCCH, Ar ortho O, CH_2 et Cl ; 7.80, d, 2H, Ar ortho SO_2 .

b) Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 benzofuranecarboxylique-2 (composé 11) (méthode G)

Le dérivé brut précédent 11a est dissous dans 4 ml de dioxanne puis la solution est diluée avec 2 ml d'eau et traitée avec 2,1 ml de lessive de soude 10 N et agitée pendant 2,5 h à 50 °C et le mélange est traité comme décrit dans l'exemple 2d puis purifié sur colonne de silice (7 g) en éluant avec un mélange chloroforme, méthanol, acide acétique 950-045-005. Les fractions renfermant le dérivé attendu sont réunies et évaporées à siccité. Le résidu est recristallisé dans l'isopropanol pour donner 300 mg (Rdt = 40 %) de composé 11 de formule :

**Composé 11**

- formule brute : $C_{17}H_{14}ClNO_5S$
 - masse moléculaire : 379,818
 - cristaux blancs
 - point de fusion : 195 °C
 - IR (KBr) : ν_{SO_2N} 1180-1345, ν_{COOH} 1695, ν_{NH} 3350 cm^{-1} .
 - RMN ($CDCl_3$) δ : 2.82, t, 2H, $ArCH_2CH_2N$; 3.13, t, 2H, $ArCH_2CH_2N$; 7.13, d, 1H, Ar ortho O ; 7.27 à 7.43, m, 5H, Ar ortho CH_2 , Cl et OCCH ; 7.66, d, 2H, Ar ortho SO_2 .
 - CCM : gel de silice 60 Merck F 254
 éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02
 Rf : 0,47
 - Soluble dans le DMSO à 5 %.

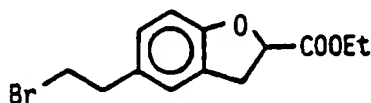
Exemple 12

Acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 XXII -
 ($R_1 = R_2 = H$, $R = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $A = a$, $n = 1$, et pour $R_3 = H$, $X = CH_2$) (composé 2)

12a) (Bromo-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle XIX ($R_2 = H$, $R_5 = Et$, $A = a$, $n = 1$)

Une solution de 3 g (9,6 mmoles) de bromoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle (Cf. ex mple 1a) dans 22 ml d'acid trifluoroacétique est refroidie sur bain de glace puis traitée goutte à goutte

avec 2,45 g (21 mmol) de triéthyl-silane à une température comprise entre 0°C et +5°C puis on laisse revenir lentement à température ordinaire pendant une nuit. Le mélange réactionnel est hydrolysé dans 200 ml de glace pilée et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, à l'eau salée puis séchée sur sulfate et évaporée à siccité. Le résidu biphasique (**composé 12a** + silanols) est rectifié sous vide pour donner après passage des produits sililés en tête, une fraction renfermant 2,44 g (Rdt = 85 %) de **composé 12a** pur de formule :

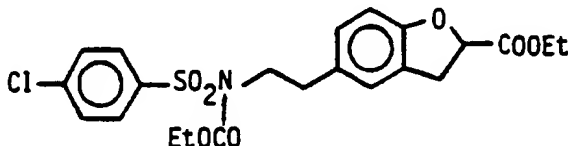


Composé 12a

- formule brute : $C_{13}H_{15}BrO_3$
- masse moléculaire : 299,17
- huile incolore
- point d'ébullition : 160°C sous 10^{-3} mbars
- IR (KBr) : ν_{COOEt} 1760 cm^{-1} .
- RMN (CDCl_3) δ : 1.32, t, 3H, CH_3 ; 3.09, t, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$; 3.30 à 3.62, m, 2H, ArCH_2CHO ; 3.52, t, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$; 4.27, q, 2H, OCH_2 ; 5.2, q, 1H, ArCH_2CHO ; 6.84, d, 1H, Ar ortho O ; 6.97 à 7.03, m, 2H, Ar ortho CH_2 .

12b) ((N-éthoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamido)-2-éthyl)-5-dihydro-2,3-benzofuranecarboxylate-2-d'éthyle **XXI** ($R = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R_7 = \text{COOEt}$, $R_2 = \text{H}$, $n = 1$, $A = a$) (**composé 2c**).

En utilisant la méthode 1 décrite dans l'exemple 2 pour préparer l'intermédiaire **2b** et en partant de 1,5 g (5 mmoles) de (bromo-2-éthyl)-5-dihydro-2,3-benzofuranecarboxylate-2-d'éthyle (**composé 12a**) on obtient avec un rendement quantitatif le **composé 2c** de formule :



Composé 2c

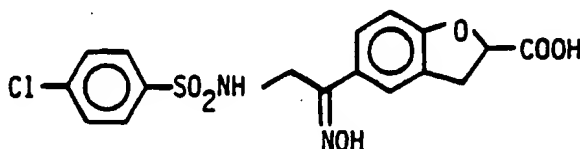
Les caractéristiques de ce composé ont été déjà reportées dans l'exemple 2 et il est utilisé brut dans l'étape suivante. La saponification est réalisée comme dans l'exemple 2 pour donner le **composé 2** déjà décrit et possédant les mêmes propriétés physicochimiques.

Exemple 13

Préparation de l'acide (parachlorobenzènesulfonamido-2-hydroxylimino-1-éthyl)-5-dihydro-2,3-benzofuranecarboxylique-2 XI ($R = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$, $A = a$, $n = 1$, et pour $R_1 = R_3 = \text{H}$, $X = \text{C} = \text{N-OR}_4$) (**composé 13**) (méthode H) (Schéma de synthèse I).

Une solution de 1 g (2,5 mmoles) d'acide (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5-dihydro-2,3-benzofuranecarboxylique-2 (Cf. exempl 1) dans 10 ml de pyridine est traitée avec 0,26 g (2,75 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et agitée 20 h à 25°C. Le mélange est évaporé à siccité sous vide, repris

dans du toluène, rééaporé puis dissous dans l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau avec une solution d'acide citrique diluée puis est traité avec une solution diluée de bicarbonate de sodium de façon à obtenir un pH final de 5 et enfin lavé avec une solution d'eau salée. La phase organique est séchée sur sulfate, évaporée à siccité et triturée dans l'éther isopropylique pour donner 700 mg (Rdt = 68 %) de **composé 13** de formule :



15 **Composé 13**

- formule brute : $C_{17}H_{15}ClN_2O_5S$

- masse moléculaire : 410,832

- poudre amorphe jaune clair

- point de fusion lent à partir de 90 °C

20 - IR (KBr): ν_{SO_2NH} 1170-1335, $\nu_{C=N}$ 1595, ν_{COOH} 1730, ν_{NH} 3300 cm^{-1} .

- RMN ($CDCl_3$) δ : 3.74 et 3.93, 2s, 2H, NCH_2 ; 7.49 et 7.63, 2d, 2H, Ar ortho SO_2 . - CCM : gel de silice 60 Merck F 254

éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02

Rf : 0,32

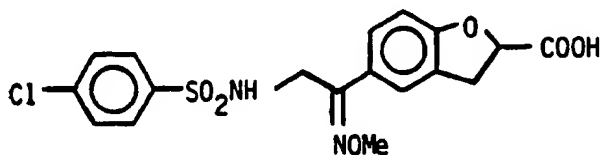
25 - Soluble dans le DMSO à 10 %.

Exemple 14

30

Préparation de l'acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 méthoxyimino-1 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 XI ($R = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R_2 = H$, $R_4 = Me$, $A = a$, $n = 1$, et pour I $R_1 = R_3 = H$, $X = C = N = OR_4$) (**composé 14**) (Schéma de synthèse I).

35 En utilisant la même méthode que celle décrite dans l'exemple 13 sur une même fraction molaire, mais en partant de la O-méthylhydroxylamine chlorhydratée (310 mg ; 3,8 mmoles) on obtient avec un rendement de 66 % le **composé 14** de formule :



45

Composé 14

- formule brute : $C_{18}H_{17}ClN_2O_5S$

- masse moléculaire : 424,859

50 - poudre amorphe jaune clair

- point de fusion lent à partir de 64 °C

- IR (KBr) : ν_{SO_2NH} 1170-1340; $\nu_{C=N}$ 1590; ν_{COOH} 1740; ν_{NH} 3300 cm^{-1} .

- RMN ($CDCl_3$) δ : 3.70 et 3.90, 2s, 3H, OCH_3 ; 4 et 4.12, 2d, 2H, NCH_2 ; 5.56 et 5.67, 2t, 1H, NH.

- CCM : gel de silice 60 Merck F 254

55 éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02

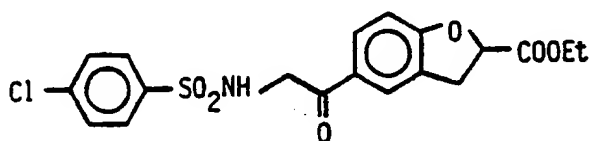
Rf : 0,48

- Soluble dans le DMSO à 10 %.

Exempl 15

5 **Préparation du (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydr -2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle VIII** ($R = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Et}$, $A = a$, $n = 1$, et pour I $R_1 = \text{H}$, $R_3 = \text{Et}$, $X = \text{CO}$) (**composé 1d**) - (méthode K) (Schéma de synthèse I)

Un mélange de 3,95 g (10 mmoles) d'acide (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranne carboxylique-2 (Cf. exemple 1) dans 30 ml d'éthanol anhydre et renfermant 0,2 ml d'acide sulfurique concentré est chauffé 2 heures au reflux puis après retour à 25° C, le mélange est évaporé à siccité au rotavapor sous vide. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau avec une solution diluée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau et à l'eau salée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, évaporée à siccité et le résidu est trituré dans l'éther isopropylique pour donner avec un rendement de 85 % le **composé 1d** de formule :

**Composé 1d**

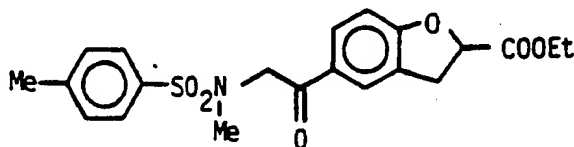
Les caractéristiques physicochimiques de ce composé ont été déjà reportées dans l'exemple 1.

Exemple 16

35 **Préparation de l'acide (N-méthyl paratoluènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 XXV** ($R = p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R_7 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$, $A = a$, $n = 1$, et pour I $R_1 = \text{Me}$, $X = \text{CO}$) (**composé 16**)

a) (N-méthyl paratoluènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 d'éthyle (**16a**).

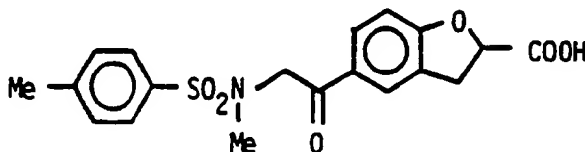
40 En utilisant la méthode I décrite dans l'exemple 2b mais en l'appliquant au sel de sodium du N-méthyl paratoluènesulfonamide (1 g ; 5,4 mmoles) et en le condensant sur 1,7 g (5,4 mmoles) de bromoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle, on obtient avec un rendement quantitatif le **composé 16a** de formule :

**Composé 16a**

- formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$
- 65 - masse moléculaire : 405,461
- mousse blanchâtre qui n'est pas isolée.

b) Saponification du composé 16a en dérivé 16 (méthode G).

L'ester brut précédant 16a est saponifié selon la méthode G décrite dans l'exemple 1e pour donner après purification sur colonne de silice (20 g) et élution avec un mélange chloroforme, méthanol, acide acétique 950/045/005 et cristallisation dans le cyclohexane, 1,1 g (Rdt = 52 %) de composé 16 de formule :

**Composé 16**- formule brute : $C_{19}H_{19}NO_6S$

- masse moléculaire : 389,426

- cristaux blancs

- point de fusion : 149 °C

- IR (KBr) : ν_{SO_2N} 1160-1335, ν_{CO} 1680, ν_{COOH} 1740 cm^{-1} .- RMN ($CDCl_3$) δ : 2.39, s, 3H, MeN ; 2.74, s, 3H, MeAr ; 3.30 à 3.63, m, 2H, OCHCH₂ ; 4.4, s, 2H, NCH₂CO ; 5.22, q, 1H, OCHCH₂ ; 6.87, d, 1H, Ar ortho O ; 7.28, d, 2H, Ar ortho CH₃ ; 7.65, d, 2H, Ar ortho SO₂ ; 7.8, m, 2H, Ar ortho CO.

- CCM : gel de silice 60 Merck F 254

éluant : chloroforme-méthanol-acide acétique : 80-18-02

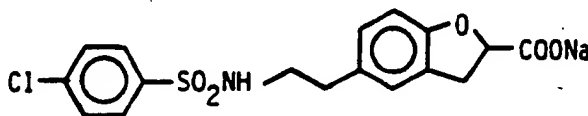
Rf : 0,56

- Soluble dans le DMSO à 10 %.

Exemple 17

(parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 de sodium ! (R = p-Cl-C₆H₄, R₁ = R₂ = H, R₃ = Na, n = 1, X = CH₂, A = a) (composé 17)

Un mélange de 1 g (2,6 mmoles) d'acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 (composé 2 exemple 2) dans 10 ml d'éthanol RP est refroidi sur bain de glace puis est traité goutte à goutte avec une quantité stœchiométrique (+ 10 % en excès) d'une solution de méthylate de sodium. Après agitation pendant 15 mn, le mélange est porté sur bain d'huile à 50 °C pendant 15 mn, et après abandon une nuit, le sel de sodium insoluble est filtré pour donner avec un rendement de 80 % le composé 17 de formule :

**Composé 17**- formule brute : $C_{17}H_{15}ClNaO_5S$

- masse moléculaire : 403,816

- cristaux blancs

- point de fusion : >280 °C

- IR (KBr) : ν_{COONa} 1620 cm^{-1} .

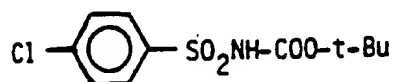
- Soluble dans l'eau à 1,5 %.

Exemple 18

Acid (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydr -2,3 benzofuranecarboxylliqu XXV (R = p-Cl-C₆H₄, R₁ = R₂ = H, n = 1, A = a et pour l'X = CO, R₃ = 4) (composé 1) (Méthode P, schéma de synthèse I).

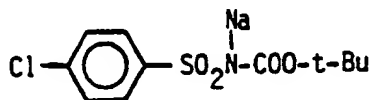
a) Sel de sodium du N-tertiobutoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamide XX (R = p-Cl-C₆H₄, R₇ = t-BuOCO-sel de Na) composé 18a.

En utilisant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2a mais en condensant 11,4 g (52 mmoles) de di-tert-butylpyrocarbonate sur 5 g (26 mmoles) de parachlorobenzènesulfonamide, on obtient après purification dans le cyclohexane avec un rendement de 70 % le composé de formule :



- formule brute : C₁₁H₁₄ClNO₄S
- masse moléculaire : 291,753
- cristaux blancs
- point de fusion : 128 °C
- IR (KBr) : √SO₂N 1170-1345 ; √COO 1740 ; √NH 3270 cm⁻¹.

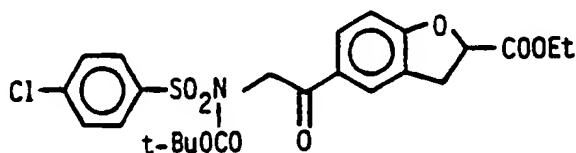
Le sel de sodium de ce composé est préparé à partir de 2 g (6,9 mmoles) de composé précédent selon le mode opératoire 2a pour donner avec un rendement de 85 % le composé 18a de formule :



- Composé 18a**
- formule brute : C₁₁H₁₃ClNNaO₄S
 - masse moléculaire : 313,746
 - cristaux blancs
 - point de fusion instantané 210-215 °C avec décomposition
 - IR (KBr) : √NCOO 1640 cm⁻¹.

18b) (N-tertiobutoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle XXIV (R = p-Cl-C₆H₄, R₇ = COOtBu, R₂ = H, n = 1, A = a, R₅ = Et) (composé 18b)

En partant de 1 g (3,2 mmoles) de sel de sodium du N-terbutoxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamide et en le condensant avec 0,90 g (2,85 mmoles) de bromoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle (composé 1a) selon le procédé décrit dans l'exemple 2b, on obtient avec un rendement de 90 % le composé 18b brut de formule :



Composé 18b- formule brute : $C_{24}H_{26}ClNO_8S$

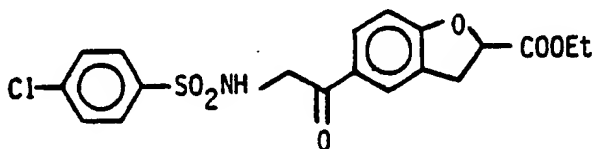
- masse moléculaire : 523,99

- huile ambrée visqueuse

- 5 - RMN ($CDCl_3$) δ : 1.3, s, 9H, $(CH_3)_3C$; 3.36, t, 3H, CH_3CH_2 ; 3.44 à 3.63, m, 2H, $OCHCH_2$; 4.3, q, 2H, CH_2CH_3 ; 5.24, s, 2H, NCH_2 ; 5.31, q, 1H, OCH ; 6.98, d, 1H, Ar ortho O ; 7.52, d, 2H, Ar ortho Cl ; 7.85, m, 2H, Ar ortho CO ; 8.07, d, 2H, Ar ortho SO_2 .

- 10 **18c** (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle **XXV** (R = p-Cl- C_6H_4 , $R_1 = R_2 = H$, n = 1, A = a, $R_3 = Et$) (méthode **P**)

Une solution de 500 mg (0,95 mmoles) de composé précédent **18b** dans 20 ml d'acétate d'éthyle renfermant 2 moles d'HCl gazeux par litre est agitée pendant 2 h à 25 °C puis évaporée à siccité. Le résidu
 15 est repris dans l'éther isopropylique et l'insoluble est récupéré (m = 0,32 g - Rdt = 77 %) et a pour formule :

**Composé 1d**

- 30 Les caractéristiques physicochimiques de ce dérivé ont déjà été reportées dans l'exemple **1**. Il peut être saponifié selon la méthode **G** pour donner le composé **1**.

Exemple 19

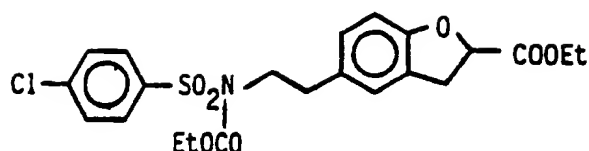
35

Préparation du ((N-éthoxycarbonyl) parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle **XXI** (R = p-Cl- C_6H_4 , $R_7 = EtOCO$, $R_2 = H$, $R_5 = Et$, n = 1) (composé **2c**) (méthode **M**,) (schéma de synthèse I)

40

- Un mélange de 1 g (2,02 mmoles) de (N-éthoxycarbonyl) parachlorobenzène sulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle (Cf. composé **2b** exemple **2**) dans 60 ml d'acide acétique renfermant 3 gouttes d'acide perchlorique est hydrogéné dans un réacteur en acier inoxydable sous une pression de 4 bars en présence de 200 mg de palladium déposé sur charbon (10 %) comme catalyseur.
 45 Après 24 h d'agitation à 25 °C, le réacteur est purgé à l'azote, le catalyseur est filtré, récupéré et le filtrat est versé sur de la glace pilée en maintenant le pH vers 2-3 par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution diluée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, à l'eau salée et séché sur sulfate. Le résidu (920 mg) est purifié sur colonne de silice (20 g) en éluant avec un mélange hexane-acétate d'éthyle : 85-15. Les fractions renfermant le dérivé attendu sont réunies et évaporées à siccité pour donner 700 mg (Rdt = 72 %) de
 50 composé **2c** sous forme d'une huile visqueuse légèrement colorée en jaune de formule :

55

**Composé 2c**

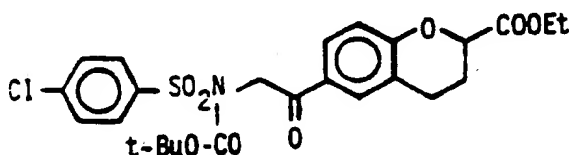
Les caractéristiques physicochimiques (spectres IR et RMN) de ce composé ont déjà été présentées dans l'exemple 2.

Exemple 20

Préparation du (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-6 chromanecarboxylate-2 d'éthyle XXV - (R=p-Cl-C₆H₄, R₁=R₂=H, R₃=Et, n=1, A=g) et pour I X = CO (composé 20) (schéma de synthèse I).

20a) (N-tertiobutyloxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-6 chromanecarboxylate-2 d'éthyle **XXIV** (R=p-Cl-C₆H₄, R₇=COO-tBu, R₂=H, R₅=Et, n=1, A=g) (composé 20a) (méthode I).

En utilisant le sel de sodium du N-tertiobutyloxycarbonyl parachlorobenzène sulfonamide **XX** R=p-Cl-C₆H₄, R₇=t-BuOCO-préparé selon l'exemple 18a et en condensant 5,51 g (17,5 mmoles) de ce composé avec 5 g (15,2 mmoles) de bromoacétyl-5 chromane carboxylate-2 d'éthyle selon le procédé décrit dans l'exemple 18b, on obtient avec un rendement de 99 % le composé 20a engagé brut dans l'étape suivante ayant pour formule :

**Composé 20a**

- formule brute : C₂₅H₂₈ClNO₈S

- masse moléculaire : 523,99

- poudre blanc cassé

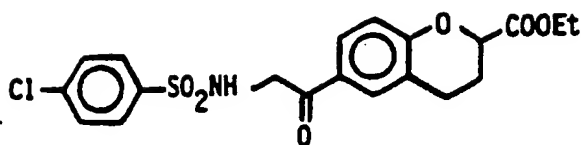
- point de fusion lent : 60 °C

- IR (KBr) : ν SO₂ 1170-1350 ; ν CO 1700 ; ν COOEt et NCOOtBu 1755 cm⁻¹.

- RMN (CDCl₃) δ : 1.3, m, 12H, C(CH₃)₃, OCH₂CH₃ ; 3.40, q, 1H, OCHCH₂Ar ; 3.63, q, 1H, OCHCH₂Ar ; 4.28, q, 2H, OCH₂CH₃ ; 5.3, m, 3H, OCHCH₂Ar, NHCH₂CO ; 6.97, d, 1H, Ar ortho O ; 7.52, d, 2H, Ar ortho Cl ; 7.84, m, 2H, Ar ortho CO ; 8.03, d, 2H, Ar ortho SO₂.

20b) parachlorobenzènesulfonamidoacétyl-6 chromanecarboxylate-2 d'éthyle **XXV** (R=p-Cl-C₆H₄, R₁=R₂=H, R₃=Et, A=g, n=1) (composé 20a) (méthode P).

En traitant 8,2 g (15,2 mmoles) de composé 20a précédent en présence de 100 ml d'acétate d'éthyle renfermant 2 moles d'HCl gazeux par litre selon l'exemple 18c, et après recristallisation du résidu brut dans 100 ml d'un mélange éther isopropylique/acétate d'éthyle 90/10, on prépare avec un rendement de 73 % le composé 20 de formule :

**Composé 20**- formule brute : $C_{20}H_{20}ClNO_5S$

- masse moléculaire : 437,90

- cristaux blancs pulvérulents

- point de fusion : $150^{\circ}C$ - IR (KBr) : ν_{SO_2N} 1160-1350 ; ν_{CO} 1690 ; ν_{COOEt} 1740, ν_{NH} 3300 cm^{-1} .

- RMN ($CDCl_3$) δ : 1.24, t, 3H, CH_3 ; 2.18, m, 2H, $OCHCH_2Ar$; 2.73, m, 2H, $OCHCH_2CH_2Ar$; 4.20, q, 2H, OCH_2CH_3 ; 4.35, s, 2H, $NHCH_2CO$; 4.78, t, 1H, $OCHCH_2CH_2Ar$; 6.06, s, 1H, NH ; 6.90, d, 1H, Ar ortho O ; 7.40, d, 2H, Ar ortho Cl ; 7.58, m, 2H, Ar ortho CO ; 7.79, d, 2H, Ar ortho SO_2 .

- CCM : gel de silice 60 Merck F 254

éluant : hexane-acétate d'éthyle : 50-50

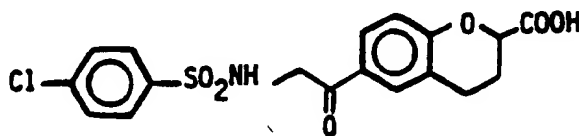
Rf : 0,35

- Solubilité : soluble à 25 % dans le DMSO insoluble dans l'eau.

Exemple 21

Préparation de l'acide (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-6 chromanecarboxylique-2 IX (R = p- $Cl-C_6H_4$, $R_2 = H$, n = 1, A = g) (**composé 21**) (schéma de synthèse I) (méthode G).

En partant de 3,9 g (8,9 mmoles) de parachlorobenzènesulfonamidoacétyl-6 chromanecarboxylate-2 d'éthyle (**composé 20**) et en saponifiant cet ester selon le procédé décrit dans l'exemple 1e, et en purifiant sur une colonne de 20 g de silice/éluant $CHCl_3/MeOH/AcOH$ 95/4,5/0,5, on prépare avec un rendement de 40 % le composé **21** ayant pour formule :

**Composé 21**- formule brute : $C_{18}H_{15}ClNO_5S$

- masse moléculaire : 409,84

- cristaux blancs

- point de fusion : $174-175^{\circ}C$ - IR (KBr) : ν_{COOH} 1740 ; ν_{CO} 1690 ; ν_{NH} 3300 cm^{-1} .

- RMN ($CDCl_3$) δ : 2.18, m, 2H, $OCHCH_2CH_2Ar$; 2.76, m, 2H, $OCHCH_2CH_2Ar$; 4.32, s, 2H, $NHCH_2CO$; 4.74, t, 1H, $OCHCH_2CH_2Ar$; 6.23, s, 1H, NH ; 6.90, d, 1H, Ar ortho O ; 7.40, d, 2H, Ar ortho Cl ; 7.57, m, 2H, Ar ortho CO ; 7.78, d, 2H, Ar ortho SO_2 .

- CCM : gel de silice 60 Merck F 254

éluant : chloroforme, méthanol, acide acétique 80/18/02

Rf : 0,35

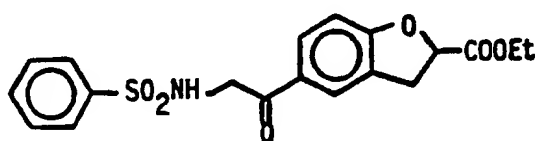
- Solubilité : soluble à 25 % dans le DMSO insoluble dans l'eau.

Exemple 22

Préparation de l'acide (benzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 IX -
 (R = C₆H₅, R₂ = H, n = 1, A = a) et pour I (X = CO, R₁ = R₃ = H) (composé 22) (schéma de synthèse I).

22a) (benzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle VII (composé 22a) -
 (R = C₆H₅, R₂ = H, A = a, R₅ = Et) (méthode D)

En traitant 3 g (10,4 mmoles) de chlorhydrate d'(aminoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle (composé 1c) avec 2,8 g (15,7 mmoles) de chlorure de benzènesulfonyle selon le mode opératoire 1d, on obtient après recristallisation dans l'alcool isopropylique avec un rendement de 75 % le composé 22a de formule :

**Composé 22a**

- formule brute : C₁₉H₁₉NO₆S

- masse moléculaire : 389,43

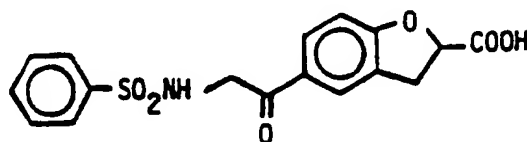
- cristaux blanc cassé

- point de fusion : 109 °C

- RMN (CDCl₃) δ : 1.30, t, 3H, OCH₂CH₃ ; 3.53, q, 1H, OCHCH₂Ar ; 3.81, q, 1H, OCHCH₂Ar ; 4.27, q, 2H, OCH₂CH₃ ; 4.63, d, 2H, NHCH₂CO ; 5.93, q, 1H, OCHCH₂Ar ; 6.71, t, 1H, NH ; 7.01, d, 1H, Ar ortho O ; 7.62 à 8.10, m, 7H, Ar.

22b) acide benzènesulfonamidoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 IX (composé 22) -
 (R = C₆H₅, R₂ = H, n = 1, A = a) (méthode G)

En opérant comme dans l'exemple 1e mais en partant de 2,95 g (7,57 mmoles) d'ester précédent 22a, on obtient après purification sur colonne de silice avec un rendement de 40 % le composé 22 de formule :

**Composé 22**

- formule brute : C₁₇H₁₅NO₆S

- masse moléculaire : 361,37

- cristaux blanc cassé

- point de fusion : 179 °C

- IR (KBr) : √SO₂ 1180-1348 ; √CO 1690 ; √COOH 1750 ; √NH 3300 cm⁻¹

- RMN (CDCl₃) δ : 3.53, q, OCHCH₂Ar ; 3.81, q, 1H, OCHCH₂Ar ; 4.63, d, 2H, NHCH₂CO ; 5.93, q, 1H, OCHCH₂Ar ; 6.71, t, 1H, NH ; 7.01, d, 1H, Ar ortho O ; 7.62 à 8.10, m, 7H, Ar.

- CCM : gel de silice 60 Merck F 254

éluant : chloroforme, méthanol, acide acétique 80/18/02

R_f : 0,30

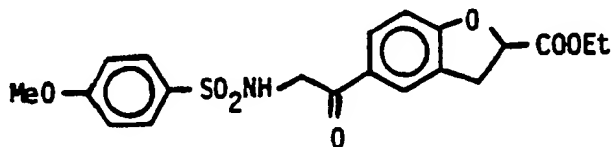
- Solubilité : soluble à 25 % dans le DMSO
insoluble dans l'eau.

5 Exemple 23

Préparation de l'acide paraméthoxybenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 IX ($R = p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_2 = \text{H}$, $n = 1$, $A = a$) et pour I ($R_1 = R_3 = \text{H}$ et $X = \text{CO}$)
10 (composé 23) (schéma de synthèse I) (méthode D)

23a) paraméthoxybenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle VIII
(composé 23a) ($R = p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_2 = \text{H}$, $A = a$, $R_5 = \text{Et}$, $n = 1$)

15 En mettant en réaction 3 g (10,4 mmoles) de chlorhydrate d'acétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle (composé 1c) avec 3 g (14,5 mmoles) de chlorure de paraméthoxybenzènesulfonyl selon le procédé décrit dans l'exemple 1d, on obtient quantitativement le composé 23a de formule :

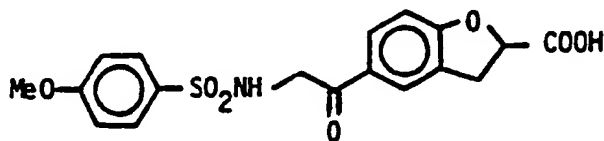


Composé 23a

- formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$
- masse moléculaire : 421,46
- huile visqueuse ambrée

23b) acide paraméthoxybenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 IX (composé 23) ($R = p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $R_2 = \text{H}$, $n = 1$, $A = a$) (méthode G)

En opérant de la même manière que dans l'exemple 1e mais en partant de 4,42 g (10,4 mmoles) d'ester brut précédent (composé 23a), on obtient après recristallisation dans le chloroforme, avec un rendement de 35 % le composé 23 de formule :



Composé 23

- formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{S}$
- masse moléculaire : 391,40
- cristaux blancs
- point de fusion : 162°C
- IR (KBr) : $\sqrt{\text{SO}_2}$ 1160-1350 ; $\sqrt{\text{CO}}$ 1695 ; $\sqrt{\text{COOH}}$ 1755 ; $\sqrt{\text{NH}}$ 3300 cm^{-1}
- RMN (CDCl_3) δ : 6.95, m, 3H, Ar'ortho O ; 7.65 à 7.75, m, 4H, Ar.
- CCM : gel de silice 60 Merck F 254
- éluant : chloroforme, méthanol, acide acétique 80/18/02

Rf : 0,30

- Solubilité : soluble à 30 % dans le DMSO

5 **Exemple 24**

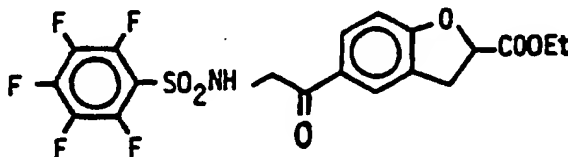
Acide (pentafluorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 IX -
 (R = C₆F₅, R₂ = H, n = 1, A = a) et pour I (X = CO, R₁ = R₃ = H) (**composé 24**) (schéma de synthèse I)
 10 (méthode D)

24a) (pentafluorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle **VIII** (R = C₆F₅,
 R₂ = H, n = 1, R₅ = Et, A = a).

15

En partant de 3 g (10,4 mmoles) de chlorhydrate d'(aminoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-
 2 d'éthyle (**composé 1c**) et en le condensant selon l'exemple **1d** avec 4 g (15 mmoles) de chlorure de
 pentafluorobenzènesulfonyle, on obtient après purification sur silice et cristallisation de l'éther isopropylique
 1,30 g (Rdt 26 %) le composé **24a** de formule :

20



25

Composé 24a

- formule brute : C₁₉H₁₄F₅NO₆S
- masse moléculaire : 479,38
- cristaux jaunes
- point de fusion : 127 °C

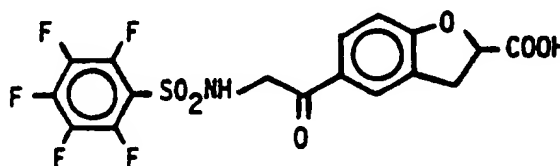
30

35

24b) acide pentafluorobenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 (**composé 24**)

Une solution de 1,1 g (2,3 mmoles) d'ester précédent dans un mélange méthanol-eau renfermant du
 bicarbonate de sodium est saponifiée selon le procédé décrit dans l'exemple **1e** pour donner, après
 purification sur silice et cristallisation de l'éther isopropylique, 0,55 g (Rdt 58 %) de composé **24** de formule
 :

40



45

50

Composé 24

- formule brute : C₁₇H₁₀F₅NO₆S
- masse moléculaire : 451,32
- cristaux blanc cassé
- point de fusion : 200 °C inst.
- IR (KBr) : ν_{SO_2} 1180-1330 ; ν_{CO} 1690 ; ν_{COOH} 1735 ; ν_{NH} 3240 cm⁻¹
- RMN (CDCl₃) δ : 3.54, q, 1H, OCHCH₂Ar ; 3.82, q, 1H, OCHCH₂Ar ; 4.93, s, 2H, NHCH₂CO ; 5.54, q, 1H, OCHCH₂Ar ; 7.04, d, 1H, Ar ortho O ; 7.73, s, 1H, NH ; 7.98, m, 2H, Ar ortho CO.
- CCM : gel de silice 60 Merck F 254

55

éluant : chloroform , méthanol, acide acétique 80/18/02

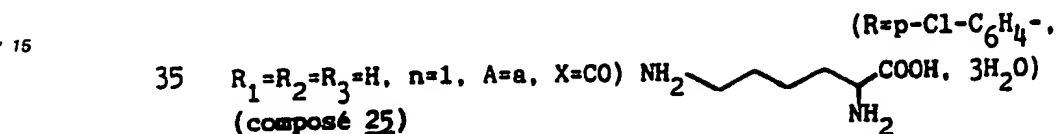
Rf : 0,42

- Solubilité : soluble dans le DMSO à 20 %.
insoluble dans l'au.

5

Exemple 25

10 Trihydrate de parachlorobenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 de (dl) lysine I

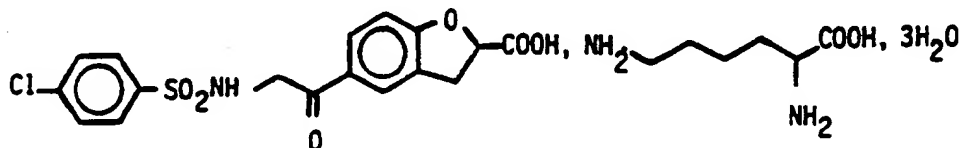


20

Une solution de 6,65 g (22,7 mmoles) de lysine dl à 50 % est diluée avec 18 ml d'eau puis traitée à 20° C avec 6,65 g (16,8 mmoles) d'acide parachlorobenzènesulfonamidoacétyl-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2 (composé 1). Le mélange devient homogène puis le sel cristallise. La cristallisation est parachevée par addition de 150 ml d'alcool isopropylique. Après 1 heure d'agitation supplémentaire, le sel est filtré, essoré et séché puis recristallisé de 300 ml d'un mélange alcool-eau 75-25 pour donner avec un rendement de 70 % le composé 25 de formule :

25

30



35

Composé 25

- formule brute : $C_{12}H_{34}ClN_3O_{11}S$

- masse moléculaire : 596,05

- cristaux blanc cassé

40

- point de fusion lent : 130° C

- IR (KBr) : ν_{SO_2} 1173-1335-1360 ; ν_{CO} , COO^- bande large centrée sur 1600, ν_{NH} 3300 cm^{-1}

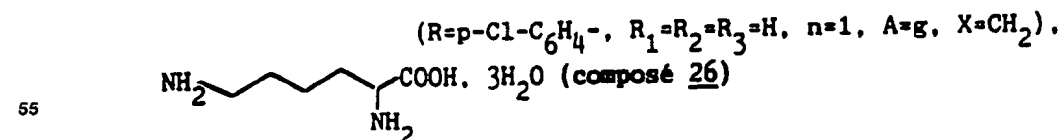
- Solubilité : soluble à 1 % dans l'eau.

45

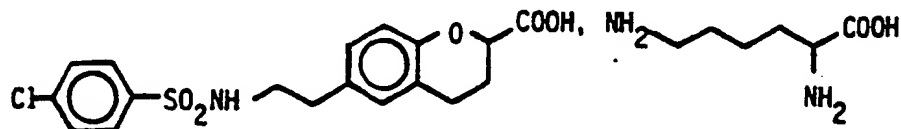
Exemple 26

(parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-6 chromanecarboxylate-2 de (dl) lysine I

50



En opérant de la même manière que pour le procédé décrit dans l'exemple 25 mais en partant de 3,45 g (8,7 mmoles) d'acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-6 chromane carboxylique-2, on obtient directement (sans recristallisation) avec un rendement de 95 % le composé 26 de formule :

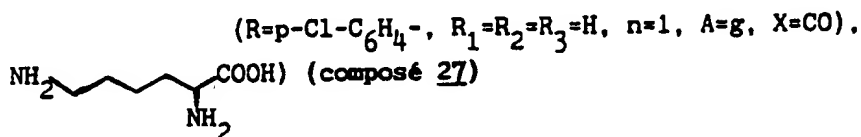


Composé 26

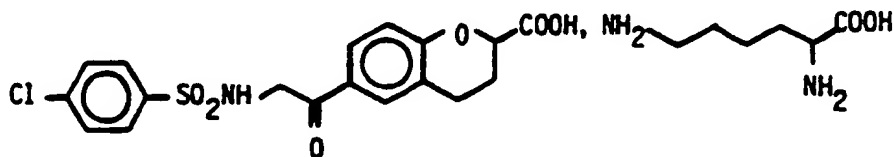
- formule brute : $C_{24}H_{32}ClN_3O_7S$
- masse moléculaire : 542,05
- cristaux blancs
- point de fusion : $214^{\circ}C$
- IR (KBr) : ν_{SO_2} 1180-1330-1355 ; ν_{CO, COO^-} bande large centrée sur 1600 cm^{-1}
- Solubilité : soluble à 1 % dans l'eau.

Exemple 27

(parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-6 chromanecarboxylate-2 de di lysine !



En opérant comme décrit dans l'exemple 25 mais en partant de 4,45 g (10,8 mmoles) d'acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-6 chromanecarboxylique-2, et de 4,28 g de di lysine à 50 % dans l'eau, on obtient directement avec un rendement de 92 % le composé 27 de formule :



Composé 27

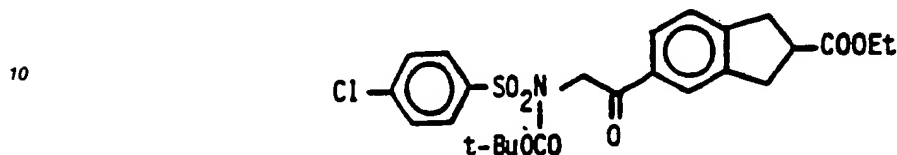
- formule brute : $C_{24}H_{30}ClN_3O_8S$
- masse moléculaire : 556,034
- cristaux blanc cassé
- point de fusion : $226^{\circ}C$
- IR (KBr) : ν_{SO_2} 1180-1330-1355 ; ν_{CO, COO^-} bande large centrée à 1610 cm^{-1}
- Solubilité : soluble à 1 % dans l'eau.

Exemple 28

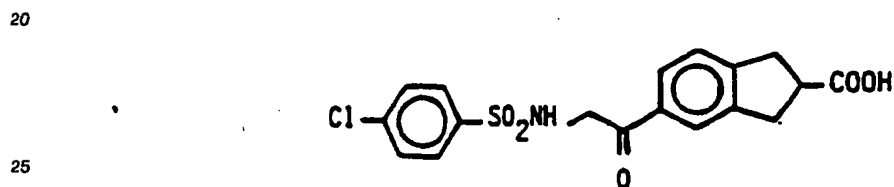
acide (parachlorobenzène sulfonamid acétyl)-5 Indanecarboxylique-2 ! ($R=p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$,

$R_1 = R_2 = R_3 = H$, $n = 1$, $A = f$, $X = CO$ (**comp sé28**) (Méthode **P** modifiée).

En utilisant le mod op'atoire de l'exemple **18a** mais en partant de 15 g (50,5 mmoles) de bromoacétyl-5 indane carboxylate-2 d'éthyle préparé sel n **9a** et en le cond nsant sur 17,4 g (55 mmoles) de sel de sodium du N-tertiobutyloxycarbonyl parachlorobenzènesulfonamide préparé selon **18a**, on obtient avec un rendement quantitatif l'intermédiaire de synthèse de formule :



15 qui n'est pas isolé et est hydrolysé pendant 1 h à 60° C avec 250 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentré. Ce mélange réactionnel est dilué avec 600 ml d'eau et le précipité formé est filtré, essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétate d'éthyle bouillant pour donner 6 g (Rdt = 70 %) de cristaux blancs de formule :



Composé 28

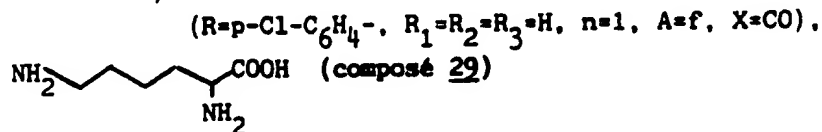
- formule brute : $C_{18}H_{16}ClNSO_6$
- masse moléculaire : 393,845
- cristaux blancs
- point de fusion : 150° C puis recristallise et refond à 181° C
- IR (KBr) : ν_{SO_2} 1163-1350 ; ν_{CO} et ν_{COOH} 1700 ; ν_{NH} 3290 cm^{-1}
- RMN (DMSO d_6) : de 3.1 à 3.35, m, 5H, CH_2CHCH_2 ; 4.48, d, 2H, NCH_2CO ; 7.34, d, 1H, Ar meta du CO ; 7.64, d 2H, Ar ortho Cl ; 7.84, d, 2H, Ar ortho SO_2 ; 7.6 à 7.8, m, 2H, Ar ortho CO ; 8.18, t, 1H, NH ; 12.4, s, 1H, COOH.
- CCM : gel de silice Merck F 254
- éluant : chloroforme, méthanol, acide acétique : 90.09.01
- $R_f = 0,46$
- Insoluble dans l'eau, soluble à 15 % dans le DMSO.

Exemple 29

45

(parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 Indanecarboxylate-2 de dl lysine I

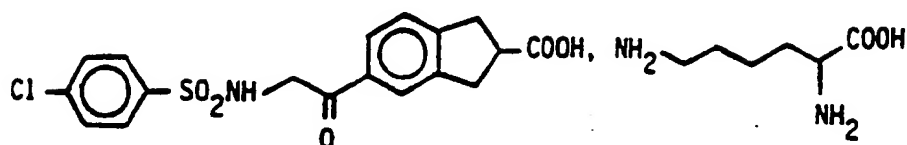
50



55

En opérant comme décrit dans l'exemple **25** mais en partant de 5 g (12,5 mmoles) d'acide parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 indane carboxylique-2 et de 3,42 g d'une solution aqueuse de lysine à 50 %.

on obtient 6 g de sel brut qui est recristallisé dans une solution éthanol/eau 60/40 pour donner avec un rendement de 66 % le **composé 29** de formule :



Composé 29

- formule brute : $C_{24}H_{30}ClN_3O_7S$
- masse moléculaire : 540,035
- cristaux blanc cassé
- point de fusion avec décomposition : $165^{\circ}C$
- IR (KBr) : $\sqrt{SO_2}$ 1160-1350 ; \sqrt{CO} 1690 ; \sqrt{NH} 3300 cm^{-1}
- Soluble dans l'eau à 0,5 %

EXPERIMENTATIONS BIOLOGIQUES

Les composés de la présente invention de formule générale I et leurs sels d'acides thérapeutiquement acceptables présentent d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques. Ces composés sont fortement
25 antiagrégants par inhibition sélective de l'action du thromboxane A₂. L'activité de ces composés se situe aussi bien au niveau des plaquettes qu'au niveau du tissu endothélial. Ces composés s'opposent à l'agrégation plaquettaire induite par le composé thromboxamimétique U.46619 ainsi qu'à l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique. Cette action se manifeste sur les tests in vitro ou ex vivo. Ces composés peuvent être utilisés à titre préventif dans l'ischémie cardiovasculaire et comme traitement
30 adjuvant des thromboses ou dans l'infarctus du myocarde.

1) Toxicologie

35 Les composés chimiques précédemment décrits ont été soumis à des contrôles de toxicité. Cette étude a été réalisée sur la souris conventionnelle pesant de 20 à 22 g. Les composés de formule générale I ont été administrés par voie intrapéritonéale. A 500 mg par kilo, les **composés 1, 2 et 3** donnés à titre d'exemple non limitatif se révèlent atoxiques et on ne dénombre aucun mort à cette dose.

3) Etude pharmacologique

Les expérimentations pharmacologiques auxquelles ont été soumises les molécules chimiques objet de la présente invention, ont permis de mettre en évidence une intéressante activité sur le système cardiovasculaire à la fois sur des tests in vivo ou in vitro. Les composés de formule générale I se sont révélés capables de réduire les effets agrégants et vasoconstricteurs du composé U.46619 à des doses remarquablement faibles.

50 a) Action In vitro:

55 Du sang est prélevé sur des lapins mâles blancs néozélandais n'ayant reçu aucun traitement susceptible de perturber les fonctions plaquettaires. Après avoir laissé s'écouler librement les premières gouttes, le sang est recueilli dans des tubes plastiques contenant du citrate trisodique 5,5 H₂O à 3,8 % (p/v), le rapport citrate/sang étant de 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang.

L'étude de l'agrégation des plaquettes sanguines est réalisée à partir des plasmas riches en plaquettes obtenus par centrifugation à basse vitesse des sangs précédents. Elle est mesurée à l'aide d'un agrégomètre de Mustard à la longueur d'onde de 609 nM avec une vitesse d'agitation de 1100 tours/mn.

Les produits à étudier sont mis en solution dans du polyéthylène glycol 300 et préincubés durant 1 mn à 37°C sous un volume de 10 microlitres, dans un mélange de 300 microlitres de plasma riche en plaquettes et 90 microlitres de solution de tyrode sans calcium pH = 7,4. (Des témoins correspondants sont réalisés en préincubant le véhicule seul à la place des solutions de produits à étudier).

L'agrégation des plaquettes sanguines est déclenchée par l'addition soit de U.46619 (concentrations finales : 1,05 à 2,44 micromoles) soit d'acide arachidonique (concentrations finales : 50 à 100 micromoles).

A partir du paramètre, pourcentage d'agrégation maximum, l'activité antiagrégante d'un produit est calculée par la formule :

$$\left[\frac{\text{Agrégation Max (témoin)} - \text{Agrégation Max (produit)}}{\text{Agrégation Max (témoin)}} \right] \times 100$$

Une courbe : activité antiagrégante = f (concentration finale) est tracée pour chaque produit et la concentration inhibitrice 50% déterminée graphiquement.

Dans le cas de l'agrégation au U.46619, les CI_{50} sont données dans le tableau I pour les composés 1, 2, 3, 7 et 11 à titre d'exemple non limitatif :

Tableau I

composés	CI_{50}
1	6×10^{-7} M
2	5×10^{-7} M
3	5×10^{-6} M
7	5×10^{-7} M
11	2×10^{-6} M

Le pourcentage de l'inhibition de l'agrégation à l'acide arachidonique est donné dans le tableau II pour les composés 2 et 3 à titre d'exemples non limitatifs :

Tableau II

composé	concentration finale en composé étudié	% d'inhibition de l'agrégation plaquettaire
<u>2</u>	10^{-4} M	- 100 %
	10^{-5} M	- 79 %
	$5,10^{-6}$ M	- 31 %
<u>3</u>	10^{-4} M	- 86 %
	$5,10^{-5}$ M	- 78 %
	10^{-5} M	- 7 %

b) **Action ex viv** : inhibition des effets antiagrégants au U.46619 chez le lapin.

Du fait de l'ur puissant activité in vitro, les effets antiagrégants ex vivo ont été recherchés chez le lapin. Les substances de formule générale I objet de la présente invention sont administrées par voie orale en suspension dans la carboxyméthylcellulose à 1 % à des lapins mâles, naïfs, néo-zélandais, d'un poids de 2,5 à 3 kg à jeun de nourriture depuis 18 h environ. Aux temps 0 et après 90 mn, les prélèvements de sang sont effectués par ponction cardiaque. L'agent agrégant U.46619 a été utilisé dans les mêmes conditions que précédemment et la mesure de l'agrégation a été pratiquée selon la même technique.

Les résultats sont exprimés dans le tableau III en termes de pourcentage d'inhibition de l'amplitude maximale de la courbe d'agrégation à $t = +90$ mn par rapport à la courbe témoin à $t = 0$ et sont donnés pour les composés 2 et 3 à titre d'exemple non limitatif :

Tableau III

composé I	dose mg/kg	% d'inhibition de l'agrégation
<u>2</u>	5	- 64 %
	10	- 98 %
<u>3</u>	5	- 43 %
	10	- 74 %

3) Applications thérapeutiques

Compte tenu de leur activité pharmacologique, les dérivés de la présente invention peuvent être utilisés en thérapeutique humaine et animale dans le traitement des troubles cardiovasculaires. Les composés inhibent l'agrégation plaquettaire et les effets vasoconstricteurs dûs à une activation du thromboxane A_2 au niveau des plaquettes et du tissu vasculaire, en agissant par antagonisme de ses récepteurs sur ces cellules. Les composés de la présente invention sont actifs sur l'agrégation induite au collagène, à l'acide arachidonique et à un degré moindre à celle induite au PAF et à l'ADP. Ces propriétés permettent donc de réduire l'ischémie myocardique et, en particulier, les resténoses après angioplastie ou après injection de stéptokinase. Par suite de leur bonne biodisponibilité par voie orale, ils peuvent être utilisés pour traiter les ischémies cérébrales ou périphériques (artérite) ainsi que l'athérosclérose. Ces composés ont aussi une indication secondaire dans le traitement de l'asthme, dans le choc bactériémique, les glomérulonéphrites, dans les maladies à virus et permettent aussi de lutter contre la dissémination des cellules cancéreuses.

Les composés de la présente invention sont utilisés pour préparer des médicaments pouvant être administrés chez les animaux à sang chaud ou chez l'homme. L'administration peut être réalisée par voie orale, parentérale ou rectale, chaque dose est constituée d'un adjuvant pharmaceutique inerte facilitant la préparation, l'absorption du médicament et du principe actif pouvant être aussi associé à un autre. Ces médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, gélules, suspensions, émulsions, sirops, suppositoires, solutions ou analogues. L'administration du principe actif se fait à une dose moyenne comprise entre 0,5 et 25 mg/kg du poids du corps.

Trois préparations sont données à titre d'exemple non limitatif. Les ingrédients ainsi que d'autres pouvant être introduits en d'autres proportions sans modifier la portée de l'invention.

Exemple 30 : solution injectable

1 flacon à injection en verre inactinique renfermant du (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 de lysine pulvérulent....	40 mg
1 ampoule scellée renfermant une solution stérile apyrogène d'eau distillée + NaCl q.s.p. une solution isotonique finale de....	4 ml
Préparation extemporanée de la solution avant l'injection.	

Exemple 31 : comprimés

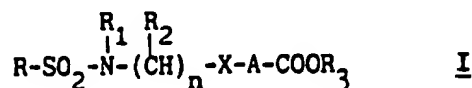
Acide (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2....	100 mg
Lactose....	60 mg
Amidon de maïs....	20 mg
Polyvinylpyrrolidone....	18 mg
Stéarate de magnésium....	2 mg
comprimé de....	200 mg

Exemple 32 : suppositoires

Acide (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2....	100 mg
Base pour suppositoire (beurre de cacao)...q.s.p....	2,5 g
à conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.	

Revendications

1) Nouveaux sulfonamides dérivés d'acides carbocycliques ou benzohétérocycliques de formule générale :



dans laquelle les radicaux et substituants sont définis comme suit :

R - représente un alcoyle léger linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 9 atomes de carbone, des radicaux phényle ou naphthyle substitués ou non par un ou plusieurs groupements : alcoyle inférieur (1 à 4 C), halogéno, alcoyloxy inférieur (1 à 4 C), nitro, amino, dialkylamino, trifluorométhyle, ou un radical thiophényle ;

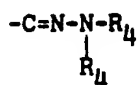
R₁ - représente un hydrogène ou un alcoyle inférieur (1 à 4 C) linéaire ou ramifié ou un benzyle ;

R₂ - représente un hydrogène ou un alcoyle léger (1 à 6 C) linéaire ou ramifié, un groupement phényle substitué ou non par un chlore ou un méthoxyle et un groupement arylalcoyle renfermant de 7 à 9 atomes de carbone ;

R₃ - représente un hydrogène ou un alcoyle inférieur ramifié ou non (1 à 6 C) ;

-X- représente un radical fonctionnel divalent choisi parmi les suivants :

-CH₂- ; -CH-OR₄ ; -C=O ; -C=N-OR₄ ;

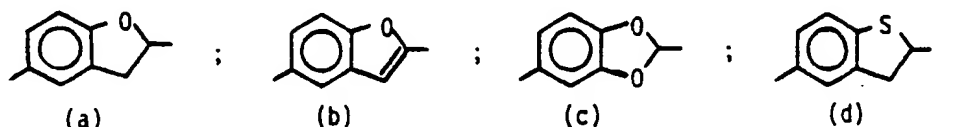


5

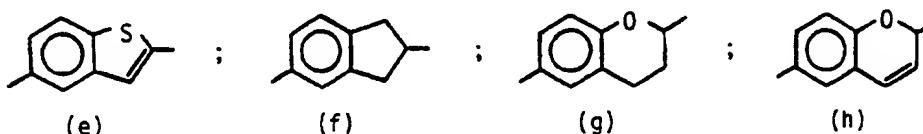
avec $R_4 = H, Me$ -X- est différent de $-CH_2-$ quand -A- représente les radicaux divalents a, b, d, et e ci-après ;

-A- représente un radical bivalent benzocyclique ou benzohétérocyclique choisi parmi les suivants : (a-j)

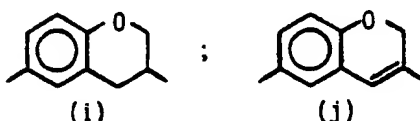
10



15



20



25

n - peut prendre les valeurs de 1 à 4 inclus.

30 Les formes hydratées des acides de formule générale I ainsi que les sels organiques ou minéraux de I - ($R_3 = H$) thérapeutiquement acceptables et en particulier un sel choisi parmi : sodium, calcium, zinc, hydroxy-2 éthylammonium, bis(hydroxy-2 éthyl)ammonium, tris(hydroxy-2 éthyl) ammonium, morpholinium, et leur forme hydratée, les composés de formule générale I peuvent se présenter sous forme de mélange racémique ou être isolés sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères ou leur mélange en

35

2) Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

- acide (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2
- acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 hydroxy-1 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2
- acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 hydroxyimino-1 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2
- 40 - acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 méthoxyimino-1 éthyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2
- acide (N-méthyl parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2
- acide (α -méthyl parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2
- acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 hydroxy-1 propyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2
- (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 d'éthyle
- 45 - acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 benzodioxole-1,3 carboxylique-2
- acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-5 indanecarboxylique-2
- acide (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-6 chromanecarboxylique-2
- acide (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-6 chromanecarboxylique-2
- (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-6 chromanecarboxylate-2 d'éthyle
- 50 - acide (benzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2
- acide (paraméthoxybenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2
- acide (pentafluorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylique-2
- acide (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 indanecarboxylique-2
- (parachlorobenzènesulfonamid acétyl)-5 dihydro-2,3 benzofuranecarboxylate-2 de lysine
- 55 - (parachlorobenzènesulfonamido-2 éthyl)-6 chromanecarboxylate-2 de lysine
- (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-6 chromanecarboxylate-2 de lysine
- (parachlorobenzènesulfonamidoacétyl)-5 indanecarboxylate-2 de lysine.

3) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 avec A différent d

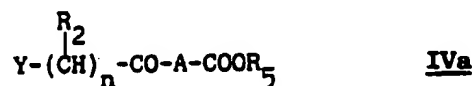
b,e,h,j, caractérisé en ce que l'on fait réagir un ester benzocyclique ou benzohétérocyclique de formule II
 $H-A-COOR_5$ II
 avec un halogénure d'acyle fonctionnel de structure III

5



10 selon les conditions de Friedel-Crafts en utilisant un solvant compatible, de préférence chloré et plus précisément le chlorure de méthylène ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'un acide de Lewis comme le chlorure d'aluminium à titre d'exemple non limitatif et à une température variant de $-5^\circ C$ à $+50^\circ C$ de façon à obtenir le composé IVa de formule :

15



20 qui est lui-même condensé avec l'azoture de sodium dans un mélange hydroalcoolique à une température comprise entre $+10^\circ C$ et $+50^\circ C$ pour donner le composé de formule :

25

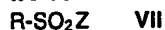


30 qui est réduit sélectivement par l'hydrogène dans un alcool léger et renfermant une solution aqueuse d'acide fort -chlorhydrique par exemple- en présence de catalyseur d'hydrogénation déposé sur un support inerte et plus précisément le palladium sur charbon par exemple pour donner à une température comprise entre $+10^\circ C$ et $+50^\circ C$ l'aminocétoester chlorhydraté de formule VI :

35

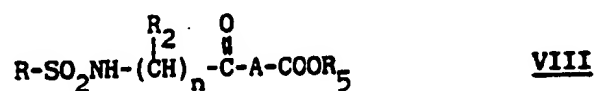


40 lui-même condensé avec un halogénure de sulfonyle (fluorure, chlorure, bromure) convenablement substitué de formule :



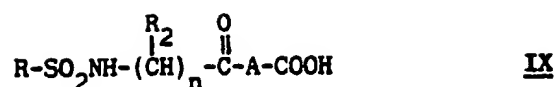
dans un solvant basique organique comme la pyridine par exemple à une température comprise entre $-15^\circ C$ et $+40^\circ C$ pour donner le composé I avec $X=CO$ et $R_1=H$, R_3 différent de H , de formule VIII :

45



50 enfin, cet ester est saponifié par une solution aqueuse alcaline comme la soude ou la potasse en présence d'un solvant organique miscible comme un alcool ou un éther et plus précisément le méthanol, l'éthanol, le dioxanne ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre $+10^\circ C$ et celle d'ébullition du mélange pour donner après acidification le composé I acide avec $X=CO$, $R_1=H$, $R_3=H$ de formule IX

55



5

les radicaux des formules générales de IVa à IX ont la même signification que dans la revendication 1 et $\text{R}_5 = \text{R}_3$ sauf H ; Y et Y_1 représentent un chlore ou un brome et Z un fluor ou un chlore ou un brome.

4) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 et caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule V préparé selon la revendication 3

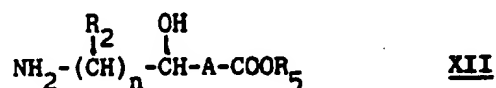
10



15

sous atmosphère d'hydrogène dans un alcool léger et renfermant une solution aqueuse d'acide fort en présence de catalyseur d'hydrogénation déposé sur un support inerte et plus précisément le palladium sur charbon par exemple pour donner à une température comprise entre $+10^\circ\text{C}$ et $+60^\circ\text{C}$ et pendant plusieurs heures - en contrôlant l'avancement de la réaction par chromatographie - le composé de formule XII

20



25

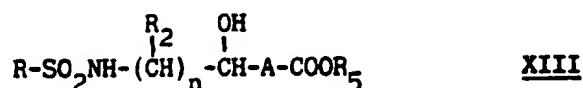
qui est condensé avec un halogénure de sulfonyle (fluorure, chlorure, bromure) convenablement substitué de formule :

30



dans un solvant basique organique comme la pyridine par exemple à une température comprise entre -15°C et $+40^\circ\text{C}$ pour donner le composé I avec $\text{X} = \text{CHOH}$ et $\text{R}_1 = \text{H}$ et R_3 différent de H de formule XIII

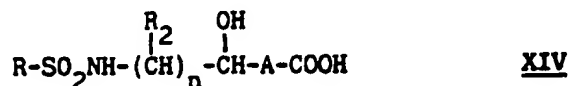
35



40

enfin cet ester peut être saponifié par une solution aqueuse alcaline comme la soude ou la potasse en présence d'un solvant organique miscible alcoolique ou étheré et plus précisément le méthanol, l'éthanol, le dioxanne ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre $+10^\circ\text{C}$ et $+60^\circ\text{C}$ pour donner après acidification le composé I acide avec $\text{X} = \text{CHOH}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{H}$ de formule XIV

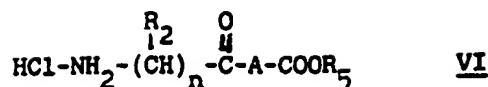
45



50 les radicaux des formules générales V, XII à XIV ont la même signification que dans les revendications 1 et 3.

5) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 et caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule VI préparé selon la revendication 3 soit sous surpression d'hydrogène

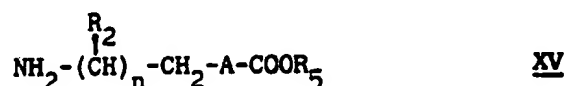
55



5

en présence d'un acide fort comme l'acide sulfurique ou perchlorique en utilisant un catalyseur d'hydrogéné-
 nation comme le palladium sur charbon dans un acide carboxylique comme solvant et plus particulièrement
 l'acide acétique en opérant à une température comprise entre 20 et 90 ° C sous une pression d'hydrogène
 comprise entre 0,1 et 5 atmosphères ; soit en réduisant le composé VI par un trialkyl silane et plus
 10 précisément le triéthyl silane en présence d'acide trifluoroacétique à une température comprise entre + 10
 et + 40 ° C, soit en réduisant le composé VI par l'hydrogène naissant produit par l'action d'un acide
 (chlorhydrique ou acétique) sur le zinc amalgamé ou non en chauffant entre 40 et 120 ° C dans un solvant
 organique comme le toluène par exemple pour donner le composé XV sous forme de base ou de sel de
 formule :

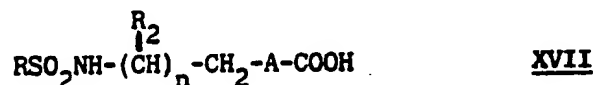
15



20

qui est ensuite condensé avec un halogénure de sulfonyle défini et dans les mêmes conditions que celles
 décrites dans les revendications 3 et 4 pour donner le composé I avec R₁ = H et X = CH₂ de formule XVI
 homologue saturé de VIII et XIII

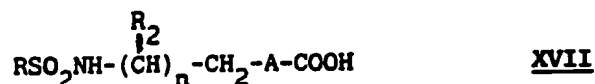
25



30

qui est saponifié selon le procédé décrit dans les revendications 3 et 4 pour préparer les dérivés IX et XIV,
 pour donner le composé I avec R₁ = R₃ = H et X = CH₂ de formule XVII

35



où les radicaux des formules générales VI, XV à XVII ont la même signification que dans les revendications
 1 et 3.

40

6) Procédé de préparation des composés chimiques définis selon les revendications 1 et 2 caractérisé
 en ce que l'on réduit un composé de formule IVa préparé selon la revendication 3, selon une des méthodes

45



50 de la revendication 5 pour donner le composé halogéné équivalent de XV ayant pour formule XIX

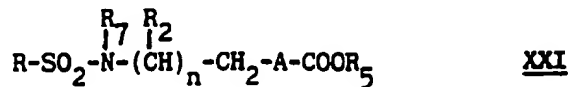


55

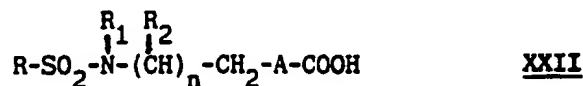
qui est condensé avec le sel de sodium préparé in situ d'un sulfonamide secondaire convenablement
 substitué d'après la formule XX



dans un solvant organique et plus particulièrement le diméthylformamide, le diméthylacétamide, l'acétone, la butanone, le tétrahydrofurane ou le dioxanne à une température comprise entre +5°C et +60°C pour donner le composé de formule XXI



ce dérivé est ensuite saponifié selon le procédé décrit dans les revendications 3 et 4 relatif aux dérivés IX et XIV pour donner le composé équivalent saturé I avec $X=CH_2$ et $R_3=H$ de formule XXII



dans laquelle les radicaux des composés de formule IVa, XIX à XXII ont la même signification que dans les revendications 1 à 3 et où R_7 représente soit le radical R_1 différent de l'hydrogène soit le radical R_6COO- où R_6 représente un benzyle ou un alcoyle léger ramifié ou non renfermant de 1 à 6 carbones inclus et à titre d'exemple non limitatif les radicaux : méthyle, éthyle, tertiobutyle.

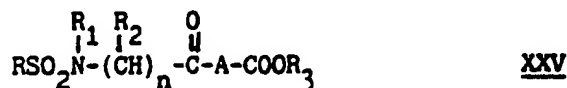
7) Procédé de préparation des composés chimiques définis selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que l'on condense un composé de formule IVa préparé selon la revendication 3 avec le sel de sodium du composé XX



préparé in situ selon le même procédé que pour préparer le composé XXI selon la revendication 6 pour donner le céto sulfamidoester I avec $X=CO$ de formule XXIV



qui est saponifié soit directement dans le cas où R_7 est différent de $COOR_6$ d'après le procédé décrit pour les composés VIII et XIII selon les revendications 3 et 4 pour donner ici le composé I avec $X=CO$, $R_3=H$ et R_1 différent de H , de formule XXV; soit dans le cas où $R_7=COO-tBu$ est soumis en premier lieu à un clivage du groupement R_7 en milieu acide fort et plus précisément l'acide chlorhydrique dissous dans un solvant organique comme l'acétate d'éthyle par exemple pour donner le composé XXV avec $R_1=H$ et $R_5=R_3$ différent de H qui peut être ensuite saponifié comme ci-dessus en acide pour donner le composé I avec $R_1=R_3=H$, $X=CO$ de formule XXV

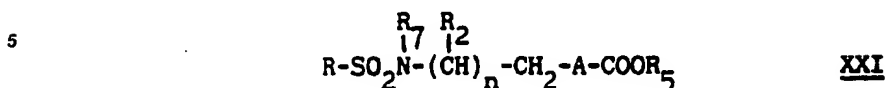


où les radicaux des formules des composés IVa, XX, XXIV, XXV ont la même signification que dans les revendications 1, 3 et 6.

8) Procédé de préparation des composés chimiques définis selon les revendications 1 et 2 et caractérisé en ce que l'on réduit un dérivé de structure générale XXIV préparé selon la revendication 7



selon une des trois méthodes décrites dans la revendication 5 pour préparer le composé XV pour donner ici l'homologue sulfonamido de formule XXI déjà décrit dans la revendication 6



et saponifié en acide correspondant I avec $\text{X}=\text{CH}_2$ et $\text{R}_3=\text{H}$ de formule XXII selon le procédé déjà décrit dans la revendication 6 et où les radicaux et variables des formules XXIV et XXI ont la même signification que dans les revendications 1, 3 et 6.

9) Procédé de préparation des composés chimiques définis selon les revendications 1 et 2 et caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule générale I avec $\text{X}=\text{O}$ pour donner, selon un des procédés décrits dans la revendication 5, le sulfonamide réduit homologue de formule I avec $\text{X}=\text{CH}_2$.

10) Procédé de préparation des composés chimiques définis selon les revendications 1 et 2 et caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule générale I où $\text{X}=\text{O}$ en présence de borohydrure de sodium ou de potassium dans un solvant protique comme un alcool léger de préférence de même condensation en carbone que R_3 lorsque R_3 est différent de H (de façon à éviter une transestérification) à une température comprise entre $+5^\circ\text{C}$ et $+50^\circ\text{C}$ pour donner les composés de formule générale I avec $\text{X}=\text{CHOH}$.

11) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 et caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule I avec $\text{R}_3=\text{H}$ avec un alcool de formule générale R_3OH en présence de catalyseur acide comme l'acide sulfurique ou paratoluènesulfonique en chauffant à une température comprise entre 40°C et 110°C pour donner les composés de formule générale I avec R_3 différent de H.

12) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 et caractérisé en ce que l'on condense un composé de formule générale I où $\text{X}=\text{CO}$ et $\text{R}_3=\text{H}$ avec un chlorhydrate d'hydroxylamine substitué ou non de formule R_4ONH_2 pour donner dans la pyridine à une température comprise entre 10°C et 50°C les oximes correspondantes I avec $\text{X}=\text{C}=\text{N}-\text{OR}_4$ et $\text{R}_3=\text{H}$ avec R_4 défini comme dans la revendication 1.

13) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 et caractérisé en ce que l'on condense un dérivé de formule générale I où $\text{X}=\text{CO}$ et $\text{R}_3=\text{H}$ avec une hydrazine de formule générale



pour donner dans un solvant organique protique comme l'éthanol en présence d'un acide organique comme l'acide acétique par exemple, à une température comprise entre 25°C et 120°C , les hydrazones correspondantes I avec



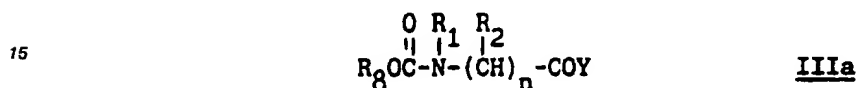
et $\text{R}_3=\text{H}$ avec R_4 défini comme dans la revendication 1.

14) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 et caractérisé en ce que l'on fait réagir un ester de formule générale I où le radical bicyclique -A- est saturé sur le cycle rattaché à la fonction carboxylate (c'est-à-dire où $\text{A} = \text{a, d, g, i}$) avec un halogénoimide et plus particulièrement le N-bromo ou N-chlorosuccinimide dans un solvant halogéné et plus précisément le tétrachlorure de carbone à une température comprise entre $+20^\circ\text{C}$ et $+80^\circ\text{C}$ pour donner les composés insaturés correspondants de formule générale I (c'est-à-dire où $\text{A} = \text{b, e, h}$) avec R_3 différent de H qui sont ensuite saponifiés en leurs acides précurseurs de formule générale I avec $\text{R}_3=\text{H}$ selon le protocole décrit dans la revendication 3.

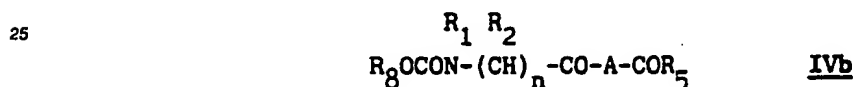
15) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 et caractérisé en c que l'on fait réagir un composé de formule générale I dans laquelle $R_1 = H$ avec un dérivé activé de formule $(R_1)_2SO_4$ ou R_1Z avec $Z = Br$ ou I en présence d'une base forte comme l'hydruide de sodium ou un carbonate ou un hydroxyde de sodium ou de potassium dans un solvant comme le DMF, le diméthyl
5 acétamide, la butanone, l'acétone et à une température comprise entre $+20^\circ C$ et $+70^\circ C$ pour donner le composé équivalent de formule générale I dans laquelle R_1 et R_2 sont différents de H et où les radicaux variables sont définis comme dans la revendication 1.

16) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 avec A différent de b, e, h et j caractérisé en ce que l'on fait réagir un ester benzocarbocyclique ou benzohétérocyclique de
10 formule générale II

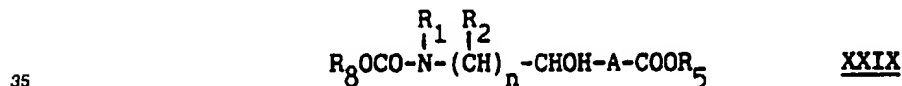
$$H - A - COOR_5 \quad II$$
avec un halogénure d'acyle fonctionnel de structure IIIa



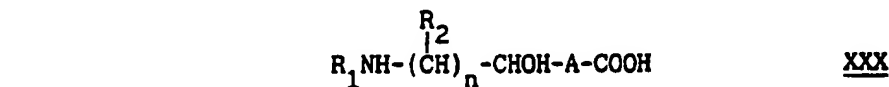
selon les conditions de Friedel et Crafts en utilisant un solvant compatible de préférence chloré et plus
20 précisément le chlorure de méthylène ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'un acide de Lewis comme le chlorure d'aluminium à titre d'exemple non limitatif et à une température comprise entre $-5^\circ C$ et $+50^\circ C$ de façon à obtenir le composé IVb de formule :



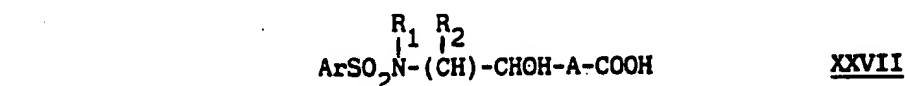
30 qui est lui-même réduit par un borohydrure alcalin selon le procédé décrit dans la revendication 10 de façon à obtenir le dérivé XXIX de formule :



pour conduire par hydrolyse basique au sel de sodium de l'aminohydroxy acide de formule XXX selon la
40 méthode décrite dans la revendication 3 pour la préparation du composé IX

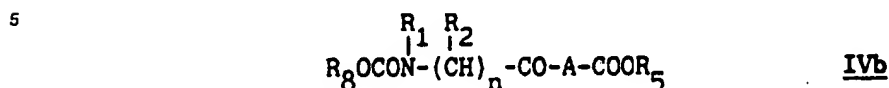


et enfin en condensant un halogénure de sulfonyle convenablement substitué de formule RSO_2Z sur le sel
de sodium brut de XXX précédemment obtenu dans la même phase aqueuse organique à un pH compris
entre 11 et 13 et à une température comprise entre 0 et $+40^\circ C$ pour donner le composé I avec $R_3 = H$ et
Y = CHOH de formule XXVII

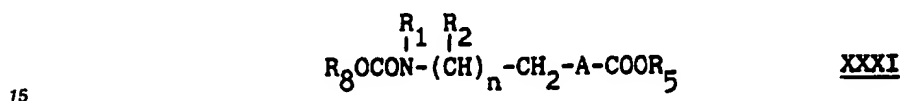


55 dans laquelle les radicaux des formules générales IVb, XXIX, XXX, XXVII ont la même signification qu dans 1 et 3 et R_8 r présente un radical alcoyle linéaire léger d 1 à 6 carbones inclus.

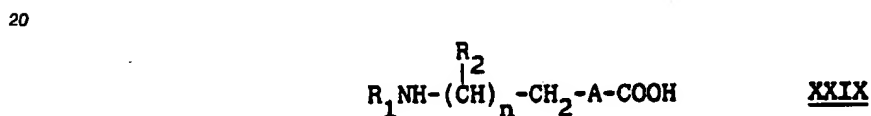
17) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 et caractérisé en ce que l'on réduit selon un des procédés décrits dans la revendication 5 la cétone d'un composé de formule générale IVb préparé comme décrit dans la revendication 16



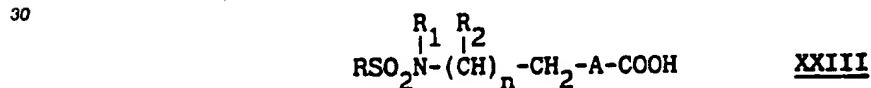
10 en groupement méthylène pour donner le dérivé XXXI de formule:



qui est ensuite saponifié selon le procédé décrit dans la revendication 16 pour conduire au sel de sodium de l'acide aminé de formule XXXII



25 qui est condensé sans être isolé avec l'halogénure de sulfonyle de formule RSO_2Z selon la méthode décrite dans la revendication 16 pour donner après acidification le composé I avec $\text{X}=\text{CH}_2$ et $\text{R}_3=\text{H}$ de formule XXIII



35 dans laquelle les radicaux des formules IVb, XXXI, XXXII, XXIII ont la même signification que dans les revendications 1, 3 et 16.

18) Procédé de préparation des sels des composés chimiques selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide de formule générale I avec $\text{R}_3=\text{H}$ avec une quantité stœchiométrique de base organique ou minérale dans un solvant protique comme l'eau, le méthanol, l'éthanol ou cétonique comme la butanone ou l'acétone à une température comprise entre 0°C et $+60^\circ\text{C}$.

19) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1, 2 et 7 caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule générale I avec $\text{R}_1 = \text{COO-tBu}$, R_3 différent de H, en versant le mélange réactionnel brut ainsi obtenu dans une solution aqueuse concentrée d'acide fort et plus précisément l'acide chlorhydrique, en chauffant à une température variant de 40 à 100°C et plus précisément comprise entre 50 et 70°C pour donner le composé I où $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$ et où les autres radicaux ont la même signification que dans 1.

20) A titre de médicaments nouveaux, utiles en particulier dans le traitement des troubles du système cardiovasculaire et plus particulièrement comme antiagrégant ; anti-ischémique au niveau du myocarde, cérébral ou périphérique ; antiasthmatique, antiathéromateux et enfin, comme antimigraigneux, anticancéreux et antiviral, les composés définis selon l'une des revendications 1 et 2.

21) Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principe actif au moins un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2 associées à un support pharmaceutique inerte.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 90 40 0923

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
P,X	EP-A-0 322 692 (BOEHRINGER MANNHEIM) * En entier * ---	1-21	C 07 D 307/85 C 07 D 317/46 C 07 D 333/70
Y	GB-A-2 118 552 (PFIZER) * En entier * ---	1-21	C 07 D 311/66 C 07 C 311/19
Y	EP-A-0 253 321 (K. THOMAE) * En entier * ---	1-21	A 61 K 31/19 A 61 K 31/335 A 61 K 31/215
Y	EP-A-0 255 728 (TANABE SEIYAKU) * En entier * -----	1-21	A 61 K 31/38
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) C 07 D 307/00 C 07 D 317/00 C 07 D 333/00 C 07 D 311/00 C 07 C 311/00
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 10-07-1990	Examinateur ALLARD M.S.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arriéro-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			